UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 39

ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DU PEMPHIGUS CHRONIQUE VRAI

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Samedi 8 Décembre 1934

PAR

Gustave-André ABADIE

Elève du Service de Santé de la Marine.
Né le 7 Mars 1911 à Bagnères-de-Bigorre (Hautes-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse :

MM. PETGES, professeur ..... *Président.*
CARLES, professeur ..... } *Juges*
JOULIA, agrégé ..... }
FONTAN, agrégé ..... }

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543914_0104

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 39

ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DU PEMPHIGUS CHRONIQUE VRAI

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Samedi 8 Décembre 1934

PAR

Gustave-André ABADIE

Elève du Service de Santé de la Marine.

Né le 7 Mars 1911 à Bagnères-de-Bigorre (Hautes-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse :

MM. PETGES, professeur ... . *Président.*

CARLES, professeur .... *Juges*

JOULIA, agrégé..... *Juges*

FONTAN, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Assesseur ..... M. GUYOT
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELLIER, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPÉRIÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique chirurgicale	BEGOUIN.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Clinique d'accouchements	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Anatomie	VILLEMIN.	Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Hygiène	LEURET.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie	LANDE	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX
Chimie	CHELLE.	Clinique dentaire	CAVALIE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.		
Pharmacie	DUPOUY.		
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES		

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	CHAIRIER. LOUBAT.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Physiologie	FABRE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Médecine générale	DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
		Physique médicale	WANGERMEZ
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE	Ophtalmologie	CABANNES (en congé
Médecine opératoire	PAPIN	Puériculture	FAUGÈRE
Accouchements	PERY.	Pharmacie chimique	VITTE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... MM. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Qui s'est appliqué à me donner, dès mon enfance, le goût du travail.

A MA MERE

A qui je dois tout ; faible témoignage de ma profonde tendresse.

A MON FRERE

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE

A MON NEVEU

Que j'unis tous quatre dans une même affection.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A CEUX QUE J'AIME ET QUI M'AIMENT

A MES MAITRES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Médecin général CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A Monsieur le Médecin en chef BRUN

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur agrégé JOULIA

Qui nous a toujours réservé
le plus bienveillant accueil.

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur G. PETGES

PROFESSEUR DE CLINIQUE
DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES
A LA FACULTÉ DE MEDECINE DE BORDEAUX
MÉDECIN DES HOPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Témoignage de reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de ce modeste travail.

INTRODUCTION

Lorsque M. le professeur Petges nous a proposé d'examiner, dans notre thèse, l'étiologie du pemphigus chronique vrai, nous ne soupçonnions pas toutes les difficultés que comporte cette étude : la tâche nous eût paru, certainement, bien au-dessus de nos forces. Ces difficultés, nous les avons rencontrées dès le début, lorsqu'il nous a fallu délimiter notre sujet et isoler le pemphigus chronique vrai (ou pemphigus vulgaire) des autres variétés de pemphigus. Nous les avons retrouvées au moment d'étudier les diverses théories émises pour expliquer la genèse de l'affection. Nous nous sommes appliqués à classer et à exposer en toute objectivité les faits publiés par les divers auteurs. Et, lorsque nous avons dû les interpréter, nous nous sommes efforcés de le faire de la façon qui nous a paru la plus simple, sachant bien qu'en eux seuls réside la vérité et qu'en les perdant de vue on risque de s'égarer. Notre expérience de la question est à peu près inexistante. Le pemphigus n'est pas une maladie si fréquente qu'un jeune médecin ait eu le temps, au cours de ses brèves études, d'en voir un grand nombre de cas. C'est l'excuse que nous invoquons pour nous retrancher à tout instant, dans la discussion, derrière le nom de maîtres honorés. Nos arguments ne valent que par l'autorité du nom qui s'en porte garant. C'est pourquoi nous nous sommes permis d'en user largement.

Nous adopterons, dans notre étude, le plan suivant :

Chapitre premier : § 1. Limitation du groupe des pemphigus proprement dits. — § 2. Rapports du pemphigus chronique vrai et des autres variétés de pemphigus.

Chapitre II : § 1. Le pemphigus chronique vrai : Etude clinique. — § 2. Eléments de différenciation avec la dermatite herpétiforme de Duhring ou polymorphe de Brocq.

Chapitre III : Observations cliniques. — Etude analytique.

Chapitre IV : Etiologie et théories pathogéniques du pemphigus chronique vrai.

Chapitre V : Discussion et essai pathogénique.

Conclusions.

Bibliographie.

Avant d'aborder notre travail, qu'il nous soit permis de remercier M. le professeur Petges pour l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant ce sujet de thèse et en nous guidant par la suite de ses précieux conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Notre gratitude va aussi au docteur Le Coulant, ancien chef de clinique dermatologique qui, très aimablement, s'est proposé pour nous aider dans l'accomplissement de notre tâche.

CHAPITRE PREMIER

§1. La dénomination de pemphigus vient du grec πεμφιξ πεμφιγος qui signifie ampoule. Etymologiquement, toute, affection caractérisée par la présence de bulles est donc un pemphigus. Mais, cliniquement, le vaste groupe des dermatoses bulleuses renferme des affections très disparates qui n'ont de commun que la similitude de leurs lésions cutanées. Aussi le nom de pemphigus a-t-il été réservé par la suite à un groupe de syndromes présentant entr'eux d'étroits rapports et ne constituant qu'une faible partie des dermatoses bulleuses. Les divers auteurs se sont donc appliqués à définir ce groupe des pemphigus vrais. Mais en l'absence de données étiologiques sûres c'était là chose délicate. Il en est résulté une confusion regrettable qui s'est poursuivie jusqu'à ces dernières années. L'accord, actuellement, est à peu près réalisé. Avec Darier, nous séparerons du groupe des pemphigus :

1. les éruptions bulleuses de cause externe physique ou chimique (bulles dues à la congélation ou à la brûlure, aux rayons X, au radium, aux traumatismes).

2. les éruptions bulleuses par infection locale d'origine exogène (types l'érysipèle bulleux, l'impétigo bulleux, qui sont des pyodermites dues au staphylocoque ou au streptocoque).

3. les bulles épiphénomènes, c'est-à-dire les éruptions bulleuses appartenant au tableau clinique de certainss affections.

a) du système nerveux central ou périphérique (syringomyélie, lèpre à forme nerveuse, hémiplégies, névrites).

b) du système hématopoïétique (leucémies, lymphogranulomatose).

4. les dermatoses accidentellement bulleuses (urticaire bulleuse, dysidrose, eczémas à grosses vesicules, érythème polymorphe bulleux).

5. des dermatoses accidentellement bulleuses nous rapprocherons les toxicodermies par ingestion de substances médicamenteuses (iodures et bromures, antipyrine, arsénicaux) qui revêtent dans certains cas le caractère bulleux.

6. l'épidermolyse bulleuse héréditaire. Congénitale, héréditaire, familiale, c'est plus une malformation qu'une maladie. Le pemphigus successif à kystes épidermiques qui est une forme voisine de la précédente.

Nous nous trouvons alors en présence d'affections diverses de nature indéterminée, qui constituent le groupe des pemphigus :

le pemphigus aigu fébrile grave;
la dermatite herpétiforme de Duhring;
le pemphigus foliacé;
le pemphigus végétant;
le pemphigus chronique vrai.

§ 2. Très probablement, la première de ces affections, le pemphigus aigu fébrile grave, reconnaît une origine infectieuse. Restent les quatre autres. Et tout de suite une première difficulté surgit. Quels rapports unissent ces diverses variétés de pemphigus? La question se pose surtout au sujet de la dermatite herpétiforme de Duhring. Devons-nous les considérer comme des maladies différentes? c'est la théorie française. Devons-nous les considérer au contraire comme des modalités d'une même maladie, adoptant les idées de l'école de Vienne avec Kaposi et les conclusions du Congrès italien de dermatologie en 1931?

Voyons les faits :

A. Les constatations cliniques plaident en faveur de la thèse française. Les diverses affections signalées plus haut sont bien individualisées. Dans la *Pratique dermatologique*, Brocq a schématisé leurs caractères différentiels. Il nous semble inutile d'y insister.

B. La thèse viennoise et italienne est née de la connaissance de cas cliniques troublants. Elle s'est appuyée par la suite sur le fait qu'aucun des critères différentiels invoqués ne s'est montré infaillible.

1. *Faits cliniques.* — Entre les différents types morbides individualisés plus haut, existent de « fort nombreux faits de passage » (Brocq). Le pemphigus peut avoir à l'origine le type de la dermatite de Duhring et présenter par la suite l'aspect d'un pemphigus bulleux, foliacé ou végétant : Cranston Low a relaté le cas d'un malade qui a présenté une poussée de dermatite herpétiforme avant d'arriver au pemphigus foliacé : le liquide des bulles et le sang contenaient du pyocyanique. M. le professeur Sabrazès a rapporté une observation de pemphigus aigu fébrile grave à base de dermatite herpétiforme. L'affection peut au contraire débuter par un pemphigus et se transformer en dermatite (Milian et Solente). Ces diverses modalités seraient liées à des variations dans la gravité du processus infectieux ou dans la résistance de l'organisme. En effet, dit F. Radaeli :

a) un malade peut présenter au cours de la même maladie toutes les variétés de pemphigus, de la dermatite de Duhring au pemphigus bulleux, foliacé ou végétant et même revenir (quoique ce soit rare) au type bulleux ou herpétiforme.

b) une cause bien déterminée d'éruption pemphigoïde peut donner dans divers cas et quelquefois chez le même malade une éruption bulleuse présentant, tantôt le type de la dermatite de Duhring, tantôt le type du pemphigus bulleux foliacé ou végétant.

A l'existence de ces formes de passage constatées cliniquepent M. le professeur Sabrazès a apporté l'appui d'une cons-

tatation anatomo-pathologique. Cet examen, pratiqué dans un cas de dermatite de Duhring montre « le siège relativement superficiel des bulles, la possibilité de lésions parakératosiques feuilletées réalisant des foyers de pemphigus foliacé et même végétant ».

2. *Etude des critères différentiels.* — *a*) Hématologiques. L'éosinophilie sanguine et locale considérable qui est la règle dans la dermatite ne se rencontre pas en général dans le pemphigus. Cependant, M^lle^ Eliascheff, s'appuyant sur 17 observations de la clinique de Berne, pense que l'éosinophilie n'est pas constante dans la dermatite et se rencontre dans d'autres variétés de pemphigus. Hartzell, Schiedat ont trouvé dans deux pemphigus végétants une éosinophilie sanguine notable, une éosinophilie locale considérable. Nous-même, dans l'observation II que nous publions plus loin, avons noté une éosinophilie sanguine de 14 %.

b) Pharmacologiques. L'épreuve de l'iodure de potassium administré par voie externe ou interne a été préconisée par Jadassohn, Besnier et Brocq pour différencier la dermatite herpétiforme du pemphigus. Mais les résultats, ont été controversés par divers auteurs : Herxheimer a constaté que sur 20 cas de dermatite, 4 seulement réagirent de façon sûre à l'iodure. Lesczinski a déclaré avoir vu des cas de dermatite qui ne réagissaient pas et des cas de pemphigus qui réagissaient. Lenartowicz a vu que le même malade peut présenter une réaction positive à certains moments, négative à d'autres. Jadassohn a observé sur le même malade des faits de sensibilisation et de désensibilisation.

c) Biologiques. Deux auteurs américains, Pels et Macht, étudiant la toxicité du sérum sanguin par la germination des graines de lupin, crurent pouvoir affirmer qu'il existait dans le sérum de sujet atteint de pemphigus un pouvoir toxique qui n'existait pas dans celui de malade atteint de dermatite. Cette méthode, récemment reprise par Ambroglio donna à cet auteur des résultats tout différents et il conclut que cette

méthode ne peut être d'aucun secours pour différencier les deux affections.

Que devons-nous en conclure ? Nous pensons que les deux théories, en réalité, ne se contredisent pas. Nous croyons qu'il s'agit en effet de quatre syndromes distincts, cliniquement bien individualisés, mais que ces différences cliniques, pour si nettes qu'elles soient, ne permettent pas d'exclure *a priori*, une étiologie commune entre le pemphigus chronique vrai et certains cas au moins appartenant aux trois autres affections. Nous connaissons en clinique des cas analogues. Le bacille de Koch par exemple, peut réaliser au niveau du poumon des affections très distinctes : granulie, tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse, tuberculose pulmonaire fibreuse. Ces formes diffèrent entre elles par la symptomatologie, la durée d'évolution, la gravité, les lésions anatomiques et n'ont de commun en somme que l'identité de leur germe causal. En raisonnant par analogie il ne nous paraît pas impossible d'admettre que des maladies cliniquement bien distinctes puissent reconnaître, dans quelques cas au moins, une origine commune. Des conditions variables liées à la violence de la cause ou à la résistance du terrain, détermineraient l'évolution vers tel ou tel type clinique.

Laissant de côté les autres variétés de pemphigus, nous n'aurons en vue dans cette étude que l'étiologie du seul pemphigus chronique vrai. Mais en raison de ce qui précède, nous nous croyons autorisés à citer les résultats relatifs aux autres variétés de pemphigus, dans la mesure où ils peuvent être utiles pour notre étude.

CHAPITRE II

§ 1. Le pemphigus chronique vrai, ou pemphigus vulgaire, encore appelé suivant le contenu et l'évolution des bulles, pemphigus hémorragique, ulcéreux, diphtéroïde ou gangréneux. est une éruption bulleuse rare, progressive, presque toujours mortelle. Le pemphigus chronique vrai débute en général d'une manière insidieuse. L'apparition des bulles peut s'accompagner d'un peu de cuisson ou d'une sensation légère de brûlure, mais ces symptômes sont toujours peu marqués. Les bulles, de dimensions variables, tendues ou flasques, à contenu en général citrin, parfois louche, se forment rapidement sur la peau en apparence saine. Les bulles typiques ne s'accompagnent au début d'aucune auréole inflammatoire. Leur base rougit au bout de quelques heures. La cavité des bulles est indifféremment sous cornéenne, intra-malpighienne ou sous-épidermique. Ces bulles évoluent de deux façons différentes : ou bien elles se dessèchent en croûtes qui tombent en 8 ou 10 jours, laissant une tache brunâtre, ou bien le plafond se détache, mettant à nu une surface lisse, d'un rouge vif, douloureuse comme toute plaie. Les bulles siègent sur les diverses parties du corps, peau ou muqueuses. Au cours de la maladie, la peau présente une fragilité particulière que révèle l'existence du signe de Nikolsky. Des phénomènes généraux graves accompagnent l'éruption : « dépression nerveuse ou agitation, anorexie, amaigrissement extraordinairement rapide; enfin la diarrhée, les vomissements, la cachexie conduisent à la mort; la transformation en pemphigus foliacé est plus rare. La fièvre a été notée. » (Darier).

La marche est rapide, par poussées incessantes. La terminaison fatale est la règle. Elle se produit en 3 à 18 mois par

cachexie ou infection intercurrente. Cependant Brocq et Darier admettent l'existence d'une forme rare, bénigne, qui se termine par la guérison. Signalons enfin que l'on ne trouve en général d'éosinophilie ni dans le liquide des bulles ni dans les tissus voisins. L'éosinophilie du sang est exceptionnelle.

§ 2. Brocq indique les quatre caractères différentiels suivants :

1. Eruption nettement bulleuse, bulles se formant d'emblée sur la peau saine.

2. Peu ou point de phénomènes douloureux subjectifs.

3. Evolution graduelle avec aggravation constante de l'état local et surtout général.

4. Terminaison fatale.

qu'il oppose aux caractères de la dermatite polymorphe douloureuse :

1. Eruption polymorphe d'aspect, érythémateuse, urticarienne, papuleuse, vésiculeuse, bulleuse, pustuleuse, herpétiforme ou non.

2. Evolution chronique par poussées successives.

3. Conservation habituelle mais non constante d'un « certain bon état général. »

4. Phénomènes douloureux constants et dominant en quelque sorte la scène.

Darier fait remarquer que les phénomènes douloureux ne sauraient être considérés comme constants, et il ajoute un 5e caractère : la tendance aux récidives.

CHAPITRE III

Observation I (due à l'obligeance de M. le professeur G. Petges).

Mme A....., 29 ans, cultivatrice, entre à la Clinique dermatologique le 27 janvier 1928 avec le diagnostic de pemphigus.

L'affection a débuté en janvier, alors que l'état général était excellent, par quelques bulles au niveau de la région sous-mammaire gauche. Quelques jours après, d'autres bulles apparaissent sur la poitrine, le ventre, le cou et le dos. Elles évoluent par poussées entrecoupées d'accalmies au cours desquelles les éléments cicatrisent. La dernière poussée bulleuse date d'un mois environ. Mais, au lieu d'apparaître en peau saine, comme précédemment, les bulles naissent sur des placards érythémateux qui précèdent leur formation et qui s'accompagnent de prurit. Lorsque la malade entre à l'hôpital, la peau est couverte de bulles et de croûtes. Le signe de Nikolsky est positif. La température qui, à son entrée, était de 37°5 s'élève rapidement à 40° 2. Elle oscillera pendant un mois entre 37°6 le matin et 39° à 40° le soir.

L'examen des appareils cardio-vasculaires et nerveux n'indique rien d'anormal. Par contre, le foie est légèrement augmenté de volume. La malade auparavant bien réglée voit depuis le début de sa maladie les règles revenir toutes les trois semaines.

Antécédents. — Dans son enfance, on note la rougeole et la coqueluche. Mariée, elle a un enfant bien portant. Son père a fait une pleurésie à 54 ans. Sa mère a toujours été maladive. Elle a un frère, qui aurait présenté il y a quelques mois une éruption de nature indéterminée.

Evolution. — Le traitement institué est le suivant : *a*) local : bains de sulfate de cuivre à 1 ‰ ; poudrage au talc salicylé ; *b*) général : septicémine intraveineuse.

25 février 1928 (temp. : 39,5). La malade présente des phénomènes laryngés marqués : voix éteinte, toux rauque et dyspnée inspiratoire. Dans une quinte de toux la malade rejette un fragment épidermique qui semble être le toit d'une bulle. L'examen laryngoscopique montre une bulle sur l'une des cordes vocales, sans réaction inflammatoire de voisinage. Par contre les lésions cutanées sont en régression.

1er mars (temp., 37,4). Les lésions laryngées sont cicatrisées.

6 mars (temp., 37). Apparition dans le sillon sous-mammaire d'une bulle purulente d'emblée.

15 mars (temp. 37,6). Depuis le 1er mars, la température était redevenue normale. Mais le 13 au soir on note 37,7 et le lendemain on signale une poussée de bulles sur la face interne des bras et sur les pieds.

2 avril (temp. 37). On continue la septicémine intraveineuse dont la malade recevra 68 injections. Cette médication est complétée par des injections sous-cutanées à jour passé d'un auto-vaccin préparé à partir du liquide des bulles.

18 avril (temp. 37,2). On cesse la septicémine, mais on continue l'autovaccin. La série terminée, la malade ne présente plus de bulles. On cesse tout traitement. De petites bulles apparaissent alors, mais sont rapidement cicatrisées.

9 juin : Depuis une quinzaine de jours, de nouvelles bulles apparaissent mais elles sont beaucoup moins volumineuses qu'au début. L'état général n'est pas altéré. Il n'y a pas de poussée de température. On reprend la septicémine à raison de 2 cc. par jour.

14 juin : L'état général est aussi satisfaisant que possible, malgré l'apparition de petites bulles lenticulaires sur les membres et les seins. Un phénomène nouveau est à signaler : depuis le 10 juin est apparue sur le tronc, les membres et le bas du visage une éruption maculeuse en médaillon. Ces macules, de dimension moyenne d'une pièce de 50 centimes confluent par place et forment alors des placards à contours polycycliques de l'étendue d'une paume de main. L'élément type apparaît au niveau de l'abdomen sous forme d'une macule rose à centre bistre. Au centre de cette macule la peau est plissée, amincie et excoriée. On y trouve quelques bulles de dimensions très réduites. Dans les plages de peau saine, on ne retrouve plus le signe de Nikolsky. Sur le visage toutes les macules sont surmontées de bulles intactes ou crevées. Sur le reste du corps. l'éruption est plus franchement maculeuse. Cette poussée s'est accompagnée de sensations douloureuses, sans prurit ni picotements. On cesse la septicémine et on donne des pilules d'ergotine et de quinine.

15 juin : Ce soir-là, la température monte à 38,5 et les bulles deviennent particulièrement nombreuses. Une hémoculture décèle la présence de streptocoque non hémolytique. A noter que cinq hémocultures pratiquées avant cette date n'avaient donné aucun résultat positif.

18 juin : La poussée éruptive qui, au début, présentait un type d'érythème polymorphe prend nettement le caractère bulleux. Le signe de Nikolsky est redevenu positif. Une première injection autohemothérapique est pratiquée le 16. On en pratiquera une deuxième le 1o.

21 juin : Les téguments sont maintenant couverts de bulles nouvelles ou flétries à tel point qu'il est difficile de prélever du sang au

pli du coude. On note la présence de quelques bulles au niveau de la muqueuse buccale.

23 juin : Une nouvelle hémoculture donne du streptocoque hémolytique. On commence des injections de vaccin antistreptococcique Clin.

26 juin : Amélioration nette. La fièvre est tombée, les bulles sont moins nombreuses.

29 juin : On commence une série d'un autovaccin fabriqué avec des cultures obtenues sur gélose au sang.

1er juillet : Hémoculture négative. L'ensemencement du liquide des bulles sur milieu de Veillon est négatif.

13 juillet : La température continue à baisser sous l'action probable de l'autovaccin.

17 juillet : L'autovaccin étant épuisé, on fait du stock vaccin.

25 juillet : La recherche du streptocoque reste négative. L'amélioration continue. Le 30 juillet, la malade quitte l'hôpital.

La malade revient à la consultation le 30 octobre 1928. Elle présente quelques bulles disseminées sur le thorax. Au niveau des gencives on note un œdème considérable avec quelques éléments bulleux. L'état général est bon.

Quelques renseignements complémentaires ont été transmis par son médecin traitant :

A la fin de novembre 1928, s'est produite une nouvelle poussée très forte et généralisée à tout le corps qui a duré deux mois.

Une nouvelle poussée s'est produite en avril 1929. Depuis le mois de juin 1929 apparaissent de temps à autre quelques éléments discrets, à peine bulleux. L'état général est excellent (70 kgr. au lieu de 56 en 1928). Chaque mois, la malade reçoit une ou deux boîtes de vaccin antipyogène polyvalent Bruschettini.

La malade a été revue en décembre 1933; elle a repris la vie normale malgré quelques poussées bulleuses discrètes et indolentes.

Observation II (due à l'obligeance de M. le professeur G. Petges).

Antoine A..., ancien wattman, âgé de 66 ans, entre à la Clinique Dermatologique le 5 février 1931 avec le diagnostic de pemphigus chronique.

L'affection semble avoir débuté en octobre 1930.par du prurit surtout marqué le soir, d'intensité modérée n'entraînant pas d'insomnie. En décembre de la même année, quelques plaques érythémateuses et infiltrées apparaissent sur les avant-bras, qui pouvaient faire penser à une éruption pré-mycosique. Une nuit, apparaissent des bulles, d'abord sur les cuisses, puis sur le tronc et les membres supérieurs. A cette période les muqueuses sont indemnes.

L'amaigrissement, l'asthénie, la diarrhée qui succèdent à l'éruption, nécessitent l'hospitalisation. Dans les antécédents du malade on ne signale que la rougeole et une tendance aux bronchites. Sa femme a fait une fausse couche.

Examen du malade (le 12 février) : L'état général est précaire. Très amaigri, fébrile (temp. 38, pouls, 90), il est épuisé par une diarrhée abondante. Son corps est couvert de lésions cutanées correspondant aux différents stades d'évolution des bulles. Ces bulles sont de dimensions variées : lentille, pois ou véritables poches dues au décollement du tégument sur de vastes surfaces. Le liquide qu'elles contiennent va de la sérosité claire au louche purulent. De larges surfaces cruentées leur succèdent. Sur les bords on voit des lambeaux d'épiderme décollés et flottant. Le cuir chevelu est indemne. Le visage par contre est recouvert de squames formant de véritables croûtes autour de la bouche. Le cou, le thorax, sont recouverts des mêmes lésions. Les plages de peau saine ont cet aspect particulier dit peau de chien, habituel aux grandes cachexies. L'abdomen est peu touché. Par contre, les membres supérieurs sont presque entièrement recouverts d'éléments à leurs différents stades évolutifs. Le signe de Nikolsky est positif. Les muqueuses sont indemnes, les plis sont épargnés.

Appareil digestif. — La diarrhée persiste depuis son entrée. Le ventre est flasque, non douloureux. Le foie dépasse le rebord costal.

Appareil respiratoire. — Signes de congestion des deux bases : toux et expectoration.

Appareil circulatoire. — Le pouls est à 85. Le premier bruit du cœur est un peu mou.

La rate est percutable. On trouve quelques ganglions.

Evolution : 4 mars 1931. Après quelques jours d'hospitalisation, le malade présente une poussée fébrile qui atteint 40° puis redescend progressivement pour reprendre le chiffre initial (38). Trois hémocultures faites à l'occasion des poussées fébriles sont négatives. Le traitement consiste en injections quotidiennes de septicémine associées à la prise de 1 gr. 50 de quinine par jour. Localement : lavages au sulfate de cuivre et poudrages au talc salicylé.

Depuis une dizaine de jours, une amélioration progressive de l'état général et local s'est dessinée. Avec la baisse de la température et la diminution de la diarrhée on assiste à la cicatrisation des lésions cutanées par bourgeonnement de l'épiderme. Actuellement, la température est normale; l'état général relativement bon. Les lésions sont transformées. Il existe quelques érosions recouvertes de croûtes au niveau du cou et des membres supérieurs; elles sont plus nombreuses aux membres inférieurs. Sur tout le corps, la peau est épaissie, rugueuse, de coloration rouge foncé. Le signe de Nikolsky est négatif. On cesse la thérapeutique anti-infectieuse.

6 mars : L'amélioration ne persiste que peu de temps. De nouvelles bulles apparaissent, variant de la grosseur d'une tête d'épingle

à celle d'un pois. Par ailleurs, apparaissent des plaques érythémateuses infiltrées semées de petites élevures. Le pouls s'accélère, la diarrhée réapparaît. Le malade n'accuse aucune sensation douloureuse.

27 mars. L'état général est très mauvais. Des bulles apparaissent dans la bouche et sur tout le corps. Anorexie. Amaigrissement.

1er avril : La langue est sèche, les urines rares et hautes en couleur. Les bruits du cœur sont faibles.

7 avril : sur tout le corps existent des érosions par chute du plafond des bulles. Le cœur est mou, les poumons congestionnés. La mort survient le 9 avril dans un accès de suffocation.

Examens de laboratoire. — Sept hémocultures ont été faites, dont l'une en milieu aérobie et anaérobie. Le résultat a toujours été négatif.

Les nombreuses analyses d'urine pratiquées révèlent des traces d'albumine, la présence parfois d'urobiline, l'existence de quelques leucocytes. A la fin de la maladie, on note la diminution de l'urée (15, 95) des phosphates (0,56) des chlorures (6,4), la présence d'albumine (0,09) et de sucre (1,00).

Un examen direct du liquide des bulles n'a permis de déceler aucun germe. Une numération globulaire a montré une éosinophilie sanguine de 14,4 %.

Observation III (due à l'obligeance de M. le professeur G. Petges).

M. P..., 54 ans, tailleur, entre à la Clinique Dermatologique le 22 juillet 1932 pour une éruption bulleuse généralisée accompagnée d'un état général grave.

Antécédents personnels. — A 21 ans, le malade a présenté une affection aiguë de la hanche qui était probablement une ostéomyélite aiguë de l'épiphyse fémorale.

A 48 ans, il contracta une broncho-pneumonie et est depuis lors sujet à des bronchites fréquentes.

Il a toujours eu un « estomac fragile », vomissant facilement, digérant mal. Mais il insiste surtout sur une crise gastrique qu'il a présentée, il y a trois ans, à 51 ans, crise particulièrement douloureuse, à douleurs transfixiantes sans horaire fixe, sans vomissements, sans hématémèses, sans mœlena. La gastralgie a cédé peu à peu à un régime sévère. Mais les douleurs ont réapparu de temps à autre, à l'occasion d'écarts de régime.

Signalons aussi que le malade est sujet à de fréquentes crises d'urticaire, de nature probablement alimentaire.

L'an dernier enfin, il a présenté une poussée d'œdème des pieds qui dura environ huit jours.

Il n'y a pas d'antécédents vénériens.

Antécédents héréditaires. — Sa mère est morte à 49 ans d'un cancer de l'estomac. Dans sa descendance nous signalerons que l'une de ses filles présente un eczéma récidivant des mains. Par ailleurs elle est bien portante.

Histoire de la maladie. — Le début remonte aux premiers jours de mars 1932. A cette époque, le malade éprouve des démangeaisons au niveau du bas-ventre. Puis apparaît un érythème finement papuleux. A la fin du mois, l'éruption change de caractères. Des bulles apparaissent, irrégulièrement disséminées. Le malade est fatigué et amaigri. Il doit s'aliter. Nous sommes au début d'avril. L'affection paraît stabilisée dans sa période d'état. Il s'agit d'une éruption caractérisée par des bulles de dimensions variables. Une sensation de picotements précède l'éclosion de la bulle et cesse dès qu'elle est formée. Les bulles affectionnent particulièrement la face interne des cuisses, la partie inférieure de l'abdomen et le cuir chevelu. Par contre la face et les mains, les plis inguinaux et axillaires sont à peu près respectés. Au niveau des muqueuses il n'en existe pas et n'en a jamais existé. Ces bulles, de dimensions variables, arrondies, tendues, sont remplies d'une sérosité claire. Elles apparaissent en tissu apparemment sain. Après quelques heures de picotements, apparaît aux dires du malade un érythème localisé, puis un état œdémateux de la peau, bientôt compliqué de la production d'une bulle. Depuis le début de la maladie la température n'a pas été prise. Le malade croit n'en avoir pas eu. Par contre, il tousse davantage et urine peu. Enfin depuis une dizaine de jours est apparu un œdème mou progressif qui a remonté des pieds à la racine des cuisses et aux organes génitaux.

Actuellement (22 juillet 1932) on note à côté de bulles récentes des lésions d'aspect érythémato-squameux qui sont des cicatrices de bulles anciennes. Le signe de Nikolski est positif. Le malade est fortement amaigri. Il a présenté au début de la maladie une anorexie marquée. Actuellement, il mange de bon appétit et la diarrhée qu'il présentait à son entrée est en régression. La paroi abdominale est le siège d'un œdème mou, blanc. Il existe une importante circulation veineuse collatérale. La percussion montre l'existence d'une ascite libre. La palpation ne permet pas de déceler de tumeur.

Examen des différents appareils. — L'examen de l'appareil cardio-vasculaire montrait avant le traitement par la digitaline un pouls à 120 et des bruits du cœur sourds, une légère dyspnée et des signes de bronchite chronique.

Le malade urine peu. La quantité d'urines augmente sous l'action de la digitaline et du régime déchloruré.

Evolution : 1er août (temp. 37,6). On institue un traitement par la septicémine en injections quotidiennes.

19 août (temp. 37,4) : L'état est stationnaire. On continue la sep-

ticémine et on lui adjoint un traitement par la quinine (1gr. 50) alternée avec le treparsol (0 gr. 25, puis 0 gr. 50).

1er septembre (température vespérale : 39) : Une congestion pulmonaire bilatérale se déclare. On institue un traitement adéquat.

13 octobre (température vespérale : 39,5) : L'état pulmonaire et l'état général se sont améliorés. A noter l'absence de poussée bulleuse pendant toute la durée de l'épisode pulmonaire. Les premières bulles ont réapparu le 10.

19 octobre (temp. 37,2) : Augmentation de l'œdème des membres inférieurs. On institue un régime déchloruré.

1er novembre (temp. 37°) : Production d'un hématome spontané au niveau de l'éminence thénar et d'une fracture du premier métacarpien.

14 novembre (temp. 37°) : Production d'un hématome spontané de la joue.

16 novembre (temp. 38°5) : Apparition de bulles dans la cavité buccale.

19 novembre (temp. 38°) : Une broncho-pneumonie se déclare, qui emporte le malade.

Il est à remarquer que la température est toujours restée inférieure à 38° sauf les 28 et 29 septembre (congestion pulmonaire) où elle a atteint 39° et le 13 octobre où un clocher a donné 39°5.

Examens de laboratoire :

Une hémoculture pratiquée le 25 juillet a été négative.

Un examen du liquide des bulles a montré :

Quelques leucocytes, de rares éosinophiles.

Une culture de ce liquide a fourni du staphylocoque blanc. Un examen du sang a donné une éosinophilie de 5,2 % (qui peut d'ailleurs s'expliquer par le fait que le malade est parasité par le tænia et le tricocéphale).

ETUDE ANALYTIQUE

Antécédents. — Dans les observations I et II nous ne relevons rien qui mérite d'être signalé. Dans l'observation III, deux points retiendront notre attention :

1. Le malade a présenté de fréquentes crises d'urticaire. D'autre part, l'une de ses filles est atteinte d'un eczéma récidivant des mains. Sans vouloir en tirer de conclusions, nous croyons utile de souligner la sensibilité particulière de la peau chez ces deux personnes, qui les prédispose à réagir par des manifestations cutanées à des causes pathogènes

diverses. Et nous rappellerons à cette occasion une observation publiée en juin dernier par le professeur Petges : L'affection (un pemphigus végétant) s'est déclarée brusquement au moment du « dépiquage » chez un sujet qui présentait tous les ans à cette époque une « éruption peu prurigineuse du tronc et des bras, qui semble avoir été une réaction eczématiforme de sensibilisation aux graminées et à certaines poussières végétales ».

2. Dans le passé de ce même malade on note l'existence d'une crise gastrique très douloureuse et d'une poussée d'œdème des pieds. Au cours de l'évolution de son pemphigus, il a présenté de l'œdème des membres inférieurs, de l'ascite, une circulation veineuse collatérale marquée. Rappelons enfin que sa mère est morte d'un cancer de l'estomac. Il est dommage que la nécropsie n'ait pu être faite, de façon à confirmer ou infirmer l'existence d'un cancer. M. le professeur Petges a attiré l'attention sur ce point en 1923. Dans quatre cas de pemphigus chronique grave, par lui observés, il a noté la coexistence d'un néoplasme profond.

Evolution de la maladie. — Observ. I. La maladie a débuté sournoisement. par l'apparition de bulles en peau saine. Mais au cours d'une deuxième poussée, des plaques érythémateuses précédèrent l'éclosion des bulles. Au cours d'une autre encore les caractères furent tout différents : éruption maculeuse accompagnée de sensations douloureuses. Sur ces macules, des bulles surgirent ensuite et, progressivement le caractère bulleux reparut. Il semble que nous ayons assisté à la transformation d'un pemphigus chronique vrai en érythème polymorphe ou en dermatite polymorphe, puis à son retour au pemphigus chronique vrai. Ceci serait un fait de plus à l'appui de notre conviction qu'une même cause est capable de produire chez le même malade, dans des conditions qui nous échappent, deux affections cliniquement bien différentes.

Observ. II et III. Dans ces deux observations, le début s'est fait au contraire par des phénomènes subjectifs, peu mar-

qués il est vrai. Plus tard, sont apparus des placards érythémateux suivis eux-mêmes de la formation de bulles. L'aggravation a été progressive. L'évolution s'est faite par poussées incessantes, coupées dans l'observation II, de courtes rémissions.

Etat général. — Observ. I : satisfaisant.

Observ. II et III : très grave.

Terminaison. — Observ. I : survie.

Observ. II : mort en 6 mois par congestion pulmonaire.

Observ. III : mort en 8 mois 1 /2 par broncho-pneumonie.

Signe de Nikolsky : Observ. I et II : le signe de Nikolsky positif pendant les poussées bulleuses, s'est montré négatif pendant les rémissions de la maladie. Nous dirons au chapitre V ce que nous en pensons.

Observ. III : Le signe de Nikolsky a été constamment positif.

Recherches de laboratoire :

1. *Hémoculture.* — Observ. I : Cinq hémocultures n'ont rien donné. Une sixième a donné du streptocoque non hémolytique, une septième du streptocoque hémolytique. Après emploi d'un auto-vaccin préparé avec ce streptocoque, la recherche du germe a toujours été négative. Parallèlement à la disparition du germe, l'état général et local s'est amélioré de façon progressive et stable. Nous croyons pouvoir conclure de ces faits que le streptocoque était bien l'agent causal de ce cas de pemphigus.

Observ. II et III. Hémocultures toujours négatives.

2. *Eosinophilie.* — Observ. I : nulle (Mais il est à noter qu'une seule numération a été faite, le 10 mars, bien avant l'apparition de l'éruption maculeuse.).

Observ. II : forte (14,4 %). Observ. III : légère (5,2 %).

3. *Examen d'urines.* — Albuminurie dans les trois cas. La rétention de chlorures et d'urée est peu nette, variable, et d'interprétation difficile.

Particularités à signaler. — Elles ont trait toutes deux à l'observ. III.

1. Au cours de l'évolution de la maladie, s'est déclarée une congestion pulmonaire. Et pendant tout le temps qu'a duré cet épisode qui mettait en danger la vie du malade, l'éclosion des bulles a été suspendue. La congestion pulmonaire semble avoir joué le rôle d'un abcès de fixation. M. le professeur Petges a signalé un cas analogue en juin 1934. Une pleurésie a pneumocoques a joué dans ce cas le rôle de la congestion pulmonaire dans l'observation que nous rapportons.

2. On a assisté chez ce même malade à la production d'un hématome spontané de l'eminence thenar, puis de la joue. Nous rapprocherons de ce cas la production d'un hématome du talon que nous retrouvons dans l'observation publiée en 1908 par M. le professeur Petges.

CHAPITRE IV

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer la genèse du pemphigus. Nous étudierons successivement chacune d'elles en citant les principaux travaux qui plaident en leur faveur et les objections qui peuvent leur être opposées.

§ 1. *Théorie rétentionnelle.*

A. *Rétention de substances azotées.* — Divers auteurs ont émis l'hypothèse que le pemphigus était dû à la rétention dans le sang de déchets, par défaut d'excrétion au niveau des reins.

Gilibert l'attribuait à un excès d'albumine dans le sang.

Bazin pensait qu'une variété de pemphigus, dénommée par lui « arthritides bulleuses », était déterminée par l'élimination au niveau de la peau de substances que ne peut excréter le rein malade.

Braum et Fusch ont soutenu que l'affection était liée à une rétention dans l'organisme de substances azotées, se basant pour défendre cette hypothèse sur la détermination du bilan de l'azote. Mais F. Radaeli, dans sa thèse, en 1903, a montré que cette rétention d'azote n'était qu'apparente, parce qu'il n'avait pas été tenu compte dans les recherches précédentes de la perte d'azote due à l'éruption cutanée.

En réalité, dans le pemphigus, le rein est souvent lésé, comme le sont d'ailleurs les différents viscères. Mais il est probable que ce sont là des lésions banales, secondaires à la cause inconnue de la maladie.

B. *Rétention de chlorure de sodium.* — Plus intéressante est l'hypothèse soutenue par Kartamischeff qui lie la production

des bulles à la rétention dans l'organisme de chlorure de sodium.

Les professeurs Cassaet et Micheleau l'avaient signalée en 1906 dans deux cas et avaient conseillé le régime déchloruré.

Fonrobert prétend avoir retrouvé cette rétention chlorurée dans tous les cas de pemphigus.

Kartamischeff, attribue à la rétention chlorosodique dans le pemphigus une valeur égale à celle du B. W. dans la syphilis. L'absence ou la faible quantité de NaCl dans l'urine aurait une valeur diagnostique et pronostique, la mort dans le pemphigus étant due pour cet auteur à une intoxication par rétention chlorosodique.

De nombreux auteurs se sont élevés contre cette théorie, les uns niant la constance de la rétention chlorurée, d'autres l'acceptant sans lui accorder de valeur étiologique.

Baumm cite deux cas de pemphigus : Dans le premier cas élimination normale de NaCl ; dans le deuxième cas, rétention de NaCl. Dans les deux cas, la cure de déchloruration ne donna aucun résultat.

Strumphe a noté chez le même sujet des alternatives d'élimination de NaCl diminuée, normale ou augmentée.

Rosenthal a étudié huit cas de pemphigus (6 pemphigus vulgaires et 2 dermatites de Duhring). Il conclut de cette étude que :

a) la rétention de chlorures et l'hypochlorurie ne sont pas des symptômes constants du pemphigus.

b) le manque de parallélisme entre la rétention chlorurée et le processus morbide rend son rôle pathogénique peu probable.

c) la rétention de chlorures doit être expliquée par des troubles fonctionnels du rein.

Scomazzoni a aussi étudié 8 cas de pemphigus vrai, foliacé, ou de dermatite de Duhring. Il a dosé le chlore dans la peau, le sang, l'urine, le liquide des bulles. Ces recherches ont été effectuées pendant que le malade était soumis aux régimes

hypochloruré, normal, hyperchloruré. Enfin, des recherches de contrôle ont été faites avec des malades atteints d'eczéma, de psoriasis. De cette étude, l'auteur apporte les résultats suivants :

Hypochlorurie dans tous les cas, plus accentuée pendant les phases aiguës. Taux du chlore dans la peau et dans le sang supérieur à la normale. Il n'existe aucun rapport constant avec la variation de chlorure de sodium ingéré.

Mais ce qui enlève beaucoup de valeur au résultat en ce qui concerne sa signification étiologique est le fait que des variations analogues du métabolisme chloruré ont été relevées dans les autres dermatoses étudiées. C'est pourquoi l'auteur ne leur accorde aucune valeur étiologique et se range à l'hypothèse d'Urbach : la rétention de chlore ne serait qu'une réaction de défense d'un organisme s'appauvrissant en substances protéiques. Signalons en passant, si cette hypothèse est exacte, le danger que fait courir au malade l'institution d'un régime déchloruré trop strict.

Enfin, tout récemment, au XXVII^e^ congrès italien de dermatologie, en octobre 1931, le docteur Leigheb est venu apporter le résultat de ses recherches sur la rétention chlorosodique. Il insiste sur la difficulté des mesures, liée à la multiplicité des voies extra-rénales d'élimination du chlorure de sodium : matières fécales, salive, vomissements, larmes et sueur. D'où autant de causes d'erreur. Il montre que la rétention dans l'organisme de NaCl n'est pas un fait constant parce que la quantité de sel éliminé par les voies extra-rénales n'est pas nécessairement minime. Il confirme les résultats de Scomazzoni établissant que l'hypochlorurie n'est pas caractéristique du pemphigus, maisse retrouve dans d'autres dermatoses largement étendues et dans les maladies les plus diverses (typhoïde, fièvres éruptives, septicémies, anémie, états physiologiques liés à l'ovulation, lésions rénales).

L'auteur a ensuite étudié le pomphyx chlorosodique d'Alderich et Mac Clure. Ce test consiste à noter le temps de résorption de 2/10 de cc de solution physiologique de chlorure de

sodium, injectés dans les couches du derme. Il renseignerait sur la tendance de la peau à l'œdème et sur sa richesse en sel et en eau. Les résultats ont été nuls en ce qui concerne leur valeur étiologique. L'auteur montre que :

a) Dans la peau normale comme dans la peau œdémateuse n'existe pas une proportion constante en eau et sel.

b) La proportion de sel peut être augmentée considérablement sans que la quantité d'eau augmente dans la même proportion (rétention chlorurée sèche de Pasteur Vallery-Radot).

c) La teneur en sel du liquide d'œdème est variable.

Cette méthode a été reprise par MM. Sabrazès et Torlais chez divers malades. Les auteurs ne tirent pas de conclusion des résultats obtenus. Ils contestent d'autre part la signification de ce test, et pensent que la résorption du liquide injecté consiste simplement en une « diffusion plus ou moins rapide, entre les fibres du derme, en rapport avec les résistances mécaniques locales ».

En résumé, la rétention de chlorure de sodium dans l'organisme, fait inconstant, ne paraît avoir aucune valeur au point de vue étiologique. Dans les cas où elle existe, elle doit être considérée comme la conséquence du processus morbide de nature inconnue. Elle peut s'expliquer par les altérations rénales dont nous avons déjà parlé, et que l'on constate à l'autopsie. Ollendorf et Buschke, eux, la rattachent à un trouble du système nerveux végétatif. Ils invoquent une lésion du centre régulateur des chlorures, situé dans la région hypothalamique.

§ 2. *Théorie nerveuse.*

A. *Troubles du système nerveux cérébro-spinal.* — Les faits cliniques et les observations d'autopsie ont attiré l'attention des cliniciens sur la fréquence des lésions nerveuses dans le pemphigus. Certains auteurs ont soutenu l'importance primor-

diale de ces lésions dans la genèse de l'éruption bulleuse. Ils invoquent, à l'appui de leur théorie des arguments de deux ordres :

1. *d'ordre clinique.* — On ne compte plus les éruptions pemphigoïdes survenues au cours des affections du système nerveux : Kreibich en a signalé au cours de la paralysie générale ; Fischer, dans la démence sénile et l'encéphalite épidémique ; Adler, dans l'encéphalite encore. Enfin les cas sont bien connus d'éruption bulleuse consécutive à une névrite, à une embolie cérébrale, à une hémiplégie.

Un autre fait a frappé les observateurs : la symétrie de l'éruption dans certains cas de pemphigus, dans le cas par exemple rapporté par MM. G. Petges et Bichelonne et rattaché par eux à une septicémie à pyocyanique. Nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

2. *d'ordre anatomo-pathologique.* — Ils consistent dans la constatation, au cours des autopsies pratiquées, de lésions cérébrales, médullaires ou névritiques.

Covey, Ferrero, Jarisch, Bocchieri, ont signalé des lésions des cornes postérieures ; Schreiner, des lésions de la corne d'Ammon ; Pirila, des lésions du thalamus ; Schulz, des lésions d'hémorragie cérébrale ; Buschke et Ollendorf, ont rencontré de grosses lésions des centres supérieurs du sympathique (région hypothalamique, tuber cinereum, locus niger et noyau rouge. Bertaccini a décrit de même des lésions inflammatoires et dégénératives des noyaux de la base, des pédoncules et du cervelet.

Ces deux ordres d'arguments, invoqués par les partisans de la théorie nerveuse, méritent d'être discutés. Certes, les cas d'éruptions bulleuses à la suite de lésions nerveuses sont incontestables. Mais ils ne réalisent pas le tableau clinique du pemphigus vrai et nous les avons rejetés dans la première partie de cette étude, sous le nom de « bulles épiphénomènes ».

D'autre part, la constatation de lésions nerveuses à l'autopsie n'est pas davantage une preuve de leur rôle étiologique. Et, si leur existence même, si la symétrie de l'éruption dans

le cas publié par MM. Petges et Bichelonne donnent à penser logiquement que le système nerveux peut jouer un rôle dans la genèse de l'affection, nous inclinons à croire que ce rôle n'est que pathogénique et qu'il faut chercher plus loin la cause obscure du mal.

B. *Troubles du système nerveux sympathique.* — Des lésions analogues à celles qui frappent le sytème nerveux central ont été retrouvées dans le système nerveux sympathique. Outre les lésions rencontrées par Ollendorf et Buschke, par Bertaccini dans les centres supérieurs du sympathique, on a décrit dans ce système nerveux des lésions variées. Philipson et Filetti ont trouvé des altérations de types divers. Spiegel a observé la formation de vacuoles dans les cellules des ganglions sympathiques. Jannescu et Welsh ont rencontré des altérations dégénératives. Du Mesnil de Rochemont a rapporté une série de cas dans lesquels existait une altération fonctionnelle du sympathique (mydriase, tachycardie paroxystique, phénomènes vasomoteurs) accompagnée de troubles psychiques. L'auteur croit pouvoir interpréter le pemphigus comme une trophonévrose. G. Radaeli a aussi constaté, dans deux cas où elle a été particulièrement recherchée, une vagotonie nette. Cependant, il ne faut pas se hâter de conclure que ce déséquilibre vago-sympathique est responsable de l'affection. Peut-être joue-t-il un rôle étiologique, en préparant le terrain, comme nous le verrons plus loin. Mais il peut aussi s'expliquer par les lésions précédemment signalées.

Quelle valeur faut-il accorder à la théorie nerveuse dans l'étiologie de l'éruption cutanée ? Est-ce la lésion nerveuse qui provoque la lésion cutanée, et devons-nous admettre que cette lésion nerveuse est elle-même due à l'agent inconnu de la maladie ? Nous ne pensons pas qu'il en soit ainsi, car il nous paraît difficile d'admettre que le système nerveux végétatif soit électivement touché, à l'exclusion du système nerveux de la vie de relation. Or l'examen clinique nous montre que celui-ci est indemne.

Il nous paraît donc plus logique d'admettre avec Rielh jun.

que les altérations nerveuses sont des altérations dégénératives rétrogrades des extrémités nerveuses de la peau, primitivement lésées..

Nous rappellerons à ce propos que Louste et Cailliau ont mis en évidence au niveau des bulles, l'altération du réseau trophomélanique considéré par Masson comme appartenant au système nerveux parcellaire de la peau. La raréfaction des cellules de Langerhans au niveau des bulles avec conservation au voisinage signalée par ces auteurs a été retrouvée par M. le professur Sabrazès sur des pièces biopsiées.

§ 3. *Théorie endocrinienne.*

Nous en arrivons maintenant à l'une des théories les plus défendues, qui s'appuie sur une abondante documentation de faits cliniques et de faits d'autopsie.

a) *Faits cliniques.* — De nombreux cas ont été signalés dans lesquels semble exister un étroit rapport entre l'apparition d'un pemphigus et l'existence d'un dysfonctionnement endocrinien. Du Castel a observé l'apparition d'une dermatite polymorphe douloureuse chez une malade de 27 ans présentant des signes de basedowisme. Fontana a cité deux cas de pemphigus apparus chez deux femmes de 25 et 35 ans, aménorrhéiques et présentant des signes cliniques d'atrophie de l'ovaire avec sécrétion anormale de colostrum. L'agomensine dans le premier cas, la folliculine dans le second n'ont donné aucun résultat. Bertaccini a observé un cas de pemphigus foliacé chez une femme de 36 ans. Le début a coïncidé avec une aménorrhée persistante. Les examens cliniques et pharmacologiques n'ont relevé aucun dysfonctionnement endocrinien. Un long traitement par les extraits ovariens n'a modifié ni la dermatose, ni l'aménorrhée. Calcerra et Bruhns ont observé deux cas analogues.

Par contre Hudelo et Montlaur ont obtenu une rapide amélioration des poussées bulleuses par l'emploi d'un trai-

tement opothérapique, chez une hérédo-syphilitique. Pekhour a relaté la guérison d'un pemphigus foliacé, obtenue par l'administration de « polyglanduline » féminine.

b) *Faits d'autopsie.* — Au cours de l'autopsie de sujets morts de pemphigus, il est fréquent de trouver une sclérose des glandes endocrines, surtout sexuelles.

Bertaccini a rencontré des lésions de sclérose de la thyroïde et des ovaires, accompagnées d'hypertrophie de l'hypophyse. Scolari a noté des lésions de sclérose avancée des glandes germinales. Martinotti a étudié histologiquement les glandes endocrines dans cinq cas de pemphigus. Dans tous ces cas, dont le plus âgé n'avait pas 50 ans, il a trouvé une atrophie avec transformation fibreuse de l'ovaire et du testicule, si avancée dans certains cas que toute la partie parenchymateuse de l'organe était supprimée. Balbi cite sept cas dans lesquels il a étudié spécialement les glandes génitales et l'hypophyse. Les résultats qu'il a trouvé sont différents dans les sept cas.

Que devons-nous en conclure? Sans doute, des troubles menstruels accompagnent souvent la maladie. Mais l'affection est assez grave pour provoquer des perturbations physiologiques de cet ordre. D'ailleurs les lésions dégénératives des glandes endocriniennes que l'on retrouve à l'autopsie suffisent à les expliquer. On a bien cité quelques cas de guérison par l'opothérapie (Hudelo, Pekhour) ou par roentgencastration (Bayet), mais à côté de ces cas, combien d'insuccès! (Fontana, Adamson, Bertaccini, Scolari). D'autre part, il ressort des recherches de Chiale portant sur dix-neuf nécropsies que les altérations des glandes endocrines, inconstantes et contradictoires, ne permettent pas de leur attribuer une influence étiologique. Cependant, la corrélation étroite qui existe normalement entre le fonctionnement des glandes endocrines et l'état des téguments, l'existence de dystrophies cutanées liées à un dysfonctionnement endocrinien (myxœdème, syndrome adiposo-génital) nous donne à penser que ces lésions peuvent, dans quelques cas au moins, prédisposer l'or-

ganisme à l'affection, soit en diminuant la résistance des téguments, soit en les sensibilisant à l'action d'un agent inconnu, microbe ou toxine.

§ 4. *Théorie toxi-infectieuse*

Nous avons gardé pour la fin la théorie toxi-infectieuse, qui nous a paru la plus vraisemblable et a fait l'objet des plus nombreuses communications, afin de l'exposer un peu plus en détail. Artificiellement, pour la clarté de l'exposé, nous diviserons cette étude en deux parties : théorie toxique et théorie infectieuse. En réalité les deux théories ont de nombreux points communs et tel fait cité dans l'une d'elles appartient aussi à l'étude de l'autre.

A. *Théorie toxique.*

De nombreux auteurs, guidés par les faits cliniques qui font penser à une septicémie ou à une toxémie, ont cherché à démontrer la nature toxique de l'éruption cutanée. A cette fin : 1. Les uns ont recherché la toxine directement; 2. D'autres ont essayé l'expérimentation sur l'animal ou même sur l'homme à partir du sang ou du liquide des bulles d'un malade. 3. D'autres enfin ont essayé de mesurer par un procédé biologique le pouvoir toxique de ces humeurs.

Résumons brièvement les résultats obtenus :

1. C. Bruck a pu retirer du liquide des bulles une toxine bactérienne, identifiée pour une streptolysine. Cette toxine, inoculée sous la peau du malade provoquait la formation d'une bulle volumineuse. Eitner et Schrameck, l'année suivante ont recherché en vain la présence de toxine dans le liquide des bulles ou l'urine. Si le liquide des bulles réinjecté sous la peau du malade donne naissance à une nouvelle bulle (fait retrouvé par Spillmann et Michon dans un cas de pemphigus subaigu malin), les deux auteurs l'expliquent par une fragilité spéciale de la peau dans cette maladie.

2. Mierzecki déduit de l'étude de 80 cas de pemphigus que le liquide des bulles est stérile, au début, et n'est pas toxique pour la souris blanche. C. Bruck a au contraire observé que le liquide des bulles, bactériologiquement stérile est très toxique pour la souris blanche. Sabella, avec l'émulsion de croûtes ou de squames d'un pemphigus foliacé a provoqué des phénomènes toxiques sur l'animal. Récemment Urbach et Reiss ont publié une série d'expériences destinées à démontrer le pouvoir toxique du sérum sanguin et du liquide des bulles. En injectant à des lapins par voie sous-cutanée ou intraveineuse, le sang et le liquide des bulles de malades atteints de pemphigus (3 cas de pemphigus vulgaire et 5 de dermatite de Duhring) ils constatèrent que presque tous les animaux tombèrent malades aux environs du cinquième jour. Ces animaux présentaient une paralysie du train postérieur ou une infection subaiguë mortelle. L'injection sous-cutanée provoqua en outre des lésions inflammatoires et nécrotiques locales.

Bernhard essaya de vérifier ces résultats avec trois malades Tous les lapins inoculés restèrent sains. F. Radaeli a lui aussi refait les expériences d'Urbach et Reiss, en suivant d'abord la même technique, puis avec des doses plus fortes. Dans tous les cas, les résultats furent négatifs. Gracès, étudiant la formule leucocytaire chez le lapin après injection de sérum de sujet sain ou de sujet malade ne nota aucune différence appréciable. Dans les deux cas existaient une augmentation des leucocytes et une diminution des lymphocytes. Des essais d'inoculation furent même tentés du sujet malade au sujet sain. par deux auteurs. Nous en reparlerons au cours de l'étude de la théorie infectieuse.

3. En 1929, deux auteurs américains, Macht et Pels, eurent l'idée d'utiliser une méthode ingénieuse pour mesurer la toxicité du sang dans les diverses dermatoses. Ils utilisèrent à cet effet les graines du lupin blanc. Placées dans un milieu approprié et toujours identique ces graines germent, et leurs racines parfaitement rectilignes possèdent la propriété de s'accroître toujours avec la même rapidité. Si l'on ajoute au milieu nutri-

tif une substance toxique quelconque, on observe un ralentissement de cette croissance que l'on peut mesurer. On établit ainsi l'index phytotoxique du liquide éprouvé. L'index phytotoxique (ou pouvoir toxique) du sang s'étant révélé différent chez un malade atteint d'anémie pernicieuse et chez des sujets atteints d'autres variétés d'anémie, Macht et Pels eurent l'idée d'appliquer cette méthode à la détermination de la toxicité du sang dans diverses dermatoses. A la suite de leurs recherches portant entre autres affections cutanées sur une soixantaine de cas de pemphigus, Macht et Pels affirmèrent que le sérum de malade atteint de pemphigus possède un index phytotoxique caractéristique que l'on ne retrouve pas dans la grande majorité des autres dermatoses et qui contraste avec l'absence de pouvoir toxique du sérum de malade atteint de dermatite herpétiforme.

Ambroglio, en 1931 a repris les expériences de Macht et Pels en utilisant la même technique. Ses résultats furent contraires aux conclusions des deux auteurs précédents :

a) Dans quelques cas le sérum de sujet sain témoin montra un pouvoir toxique analogue au pouvoir inhibiteur du sérum de pemphigus. — *b*) Sur quatre cas de pemphigus vulgaire, deux fois le sérum accusa un index phytotoxique élevé, deux fois nul — *c*) Le sérum de malades atteints de dermatite herpètiforme donna des résultats tout aussi irréguliers, de telle sorte que le procédé ne peut pas servir de moyen diagnostique — *d*) Enfin un pouvoir phytotoxique très fort et voisin de celui de pemphigus fut encore retrouvé dans le cas de lèpre, de syphilis.

En présence des résultats contradictoires que nous rapportons ici, que pouvons-nous conclure ? Aucune méthode n'a permis d'affirmer la présence d'un pouvoir toxique dans le sang et le liquide des bulles de tous les cas de pemphigus. Il est probable que ce pouvoir toxique existe dans certains cas, et est absent dans d'autres.

B. *Théorie infectieuse.*

Nous indiquerons dans une première partie, les arguments invoqués pour et contre la théorie microbienne. Dans une deuxième partie nous discuterons la nature de l'agent infectieux en cause.

PREMIERE PARTIE

En faveur de la théorie infectieuse nous réunissons des arguments d'ordre :

A. *Clinique.* — Le pemphigus chronique a les allures d'une maladie infectieuse : fièvre, adynamie, albuminurie et diarrhée fréquentes, amaigrissement progressif. De plus, entre le pemphigus aigu fébrile, dont l'origine microbienne paraît certaine et le pemphigus chronique, existe une chaîne ininterrompue de cas intermédiaires. « Par rapprochement, il paraît logique d'admettre que le pemphigus chronique bulleux vrai, maladie à poussées successives, s'accompagnant d'hyperthermie, de phénomènes généraux graves d'allure infectieuse, est bien une maladie d'origine microbienne » (Pr G. Petgès, 1908).

B. *Anatomo-pathologique.* — Les lésions anatomo-pathologiques sont aussi celles d'une maladie infectieuse : lésions inflammatoires ou dégénératives des centres nerveux; lésions dégénératives des divers viscères telles qu'on en observe dans les processus microbiens chroniques, dans les suppurations prolongées. Toutes ces lésions constatées à l'autopsie peuvent s'expliquer par l'action violente et prolongée de l'agent causal de la maladie.

C. *De laboratoire.* — 1. Nous citerons tout d'abord le résultat de l'épreuve de la sédimentation des hématies réalisée dans un cas de pemphigus végétant par le Dr J.-J. Dubarry et consigné dans sa thèse (Bordeaux, 1934). L'auteur a obtenu dans ce cas un temps de sédimentation des hématies analogue à celui des grandes septicémies. Nous devons toute-

fois observer que la température au moment où ont été pratiqués les examens était très élevée. Il n'en reste pas moins que c'est une méthode digne d'être reprise dans le cas de pemphigus chronique en période apyrétique.

2. L'hémoculture, dans le cas de pemphigus, donne souvent un résultat positif. Mais la valeur de cette méthode est très discutée pour plusieurs raisons :

a) Au début du pemphigus, le liquide des bulles est stérile, l'hémoculture en général négative. Au bout de quelque temps, le liquide des bulles devient septique et des microbes sont retrouvés dans le sang. Or, ces microbes sont souvent des germes banaux, existant normalement en nombre considérable à la surface de la peau : staphylocoques, streptocoques, enterocoques dans un cas publié par M. le Pr G. Petges en juin dernier. Il est donc logique de penser qu'il s'agit peut-être là d'infections surajoutées à porte d'entrée cutanée.

b) D'autre part, dans la plupart des cas où un sérum ou vaccin a été utilisé contre le microbe décelé par hémoculture l'évolution de la maladie n'a pas été enrayée. M. le Pr Sabrazès a trouvé dans un cas de pemphigus un diplocoque présentant es caractères du coccus cutis commune. Le vaccin, préparé avec ce germe n'a amené aucune modification dans l'état du pemphigus. Spillmann et Michon ont trouvé un streptocoque dans un pemphigus subaigu. Par la vaccination antistreptococcique, ils réussirent à débarrasser le malade de ce germe, mais les bulles continuèrent cependant à se développer. Le vaccin préparé par Chinaglia à partir du bacille de Radaeli se montra de même sans aucun effet sur l'évolution du pemphigus. Par contre, dans l'observation I que nous rapportons, l'emploi par M. le professeur Petges d'un autovaccin préparé à partir de streptocoque hémolytique décelé par hémoculture, en provoquant la disparition du germe, amena une amélioration progressive et durable de l'état général.

Sans doute, il est possible que quelques cas de pemphigus se compliquent d'infection secondaire, mais nous ne croyons pas qu'il faille attribuer une telle origine à tout germe décelé

dans le sang. Si l'on admet en effet que les bulles de pemphigus servent si fréquemment de porte d'entrée à une infection exogène, comment expliquer qu'il n'en soit pas de même dans le cas où les bulles sont dues à une cause quelconque : brûlure, toxicodermie, ou épidermolyse bulleuse héréditaire?

3. Kartamischeff a essayé de réaliser chez les sujets atteints de dermatite de Duhring la réaction de fixation du complément : *a*) avec des antigènes non spécifiques; *b*) avec des antigènes spécifiques (liquide des bulles, extrait alcoolique ou aqueux d'organes divers, de croûtes. Il n'obtint aucun résultat positif. Par contre, Radaeli et Copelli, Caterina, ont obtenu des réactions d'agglutination et de fixation du complément, en utilisant les cultures de bacilles isolés dans des cas de pemphigus. Nous en reparlerons au moment de l'étude de ces germes.

D. *Expérimental.* La reproduction de la maladie a été tentée, sur l'animal par de nombreux auteurs, et sur l'homme à notre connaissance, dans deux cas.

1. L'inoculation à l'animal de liquide des bulles n'a jamais permis de reproduire la maladie. Peut-être pouvons-nous expliquer ce fait en émettant l'hypothèse que le pemphigus demande, pour se déclarer un ensemble de facteurs, tenant à la résistance du terrain en particulier, qui ne se trouvaient pas réunis dans les tentatives expérimentales.

Pautrier toutefois, a obtenu un résultat dans un cas de pemphigus subaigu malin. Inoculant le liquide des bulles à la cornée du lapin, il a obtenu une conjonctivite intense. L'inoculation a un deuxième lapin fut positive. M. le professeur Sabrazès dans un cas de dermatite herpétiforme, Spillmann et Michon dans un pemphigus subaigu, ont repris cette expérience de Pautrier sans résultat.

Nous rappellerons aussi que Radaeli et Copelli, ont obtenu, par inoculation au macaque du bacille de Radaeli, une éruption diffuse vésiculo-bulleuse.

2. L'inoculation à l'homme sain a été réalisée dans deux cas : La doctoresse Maximcevə s'est héroïquement inoculé dans le derme le liquide resté stérile à la culture d'une bulle de pemphigus vulgaire. Six jours après, apparut au point d'inoculation une bulle froide semblable à celle d'un pemphigus; puis une autre bulle semblable surgit à distance du point inoculé. Quatorze jours après l'inoculation apparut une éruption maculeuse diffuse, avec frissons et fièvre élevée. L'hémoculture montra du streptocoque. Guérison.

Un cas analogue est relaté par Protchazka. Cet auteur inocule dans le derme d'un sujet sain le liquide d'une bulle stérile : suit un pemphigus septique. Dans le sang on rencontre un diplocoque Gram positif. Le pemphigus guéri, une injection intradermique de vaccin antistreptococcique détermine un choc anaphylactique grave : Ce qui semble démontrer l'existence d'une toxine streptococcique. Toutefois, en présence de ces deux expériences capitales, il est permis de se demander si le liquide des bulles était bien stérile, comme l'affirment les deux auteurs.

DEUXIEME PARTIE

Mais, une fois acceptée l'origine infectieuse du pemphigus, la question est loin d'être élucidée. Il faut encore déterminer quel est le germe en cause. Et ici comme précédemment, nous trouvons des résultats contradictoires. De multiples germes ont été décrits. Nous passerons rapidement sur les premiers pour nous arrêter un peu plus longuement, en terminant, sur ceux qui ont été le plus fréquemment ou le plus récemment retrouvés.

Danhart, de Michele, Waelsh, ont retrouvé des bacilles du groupe des pseudo diphtériques : Demme, un diplocoque; Stanziale un microorganisme analogue à celui de Waelsh dans les bulles et un petit bacille Gram négatif dans les bulles et le sang d'un pemphigus végétant. Longo et Spéciale ont décrit

un diplocoque Gram négatif dans les bulles d'un pemphigus vulgaire; Eustis, un diplocoque Gram négatif pathogène pour la souris et le lapin; Carrera un diplocoque Gram positif dans le sang d'un pemphigus vulgaire et d'un pemphigus végétant. Khaletzkaia observa dans la sérosité colorée par le Giemsa des végétations d'un pemphigus, des spirochètes semblables au treponéma pallidum dominant la flore microbienne; Beyer a décrit une éruption bulleuse dans deux cas de pneumonie. Dans l'un des cas, le liquide des bulles et le sang contenaient du pneumocoque; Melchiorri a décrit deux cas de pemphigus vulgaire chez deux tuberculeux. (Nous rappellerons à ce propos que Amuno a reproduit expérimentalement une éruption bulleuse par injections de bacilles de Koch dans les cavités du cœur).

Protozoaires. — Lipschutz a trouvé dans les bulles d'un pemphigus et dans un autre cas par ponction de la rate des corpuscules ronds, ovales, piriformes, qu'il suppose être des protozoaires. Sternberg, prétend avoir trouvé des formes semblables dans les coupes de rate et de ganglions lymphatiques d'un cas de pemphigus; Engelhardt a trouvé dans les lésions d'une affection à type pemphigus des corpuscules à aspect de levures; Fonrobert a fait inutilement de nombreuses recherches.

Staphylocoque. Ce germe a été retrouvé par de nombreux auteurs. Winfield l'a trouvé associé au pyocyanique. M. le professeur Sabrazès a retrouvé par hémoculture le diplocoque décrit par Demme et l'a identifié pour un coccus cutis commune; Hazen, Filetti et Foerster, Weill et Dufour chez l'enfant Bernucci, ont aussi trouvé le staphylocoque : Rappelons enfin que Landsteiner, Levaditi, Prasek, ont reproduit le pemphigus aigu chez le chimpanzé et conclu que l'agent, dans les bulles, n'était nullement un virus filtrant mais un coccus du genre staphylocoque.

Pyocyanique. — Œttinger trouva le bacille pyocyanique dans les bulles d'un enfant atteint d'une affection fébrile.

Pernet dans les bulles d'un pemphigus végétant. Winfield trouva le pyocyanique associé au staphylocoque dans les bulles et le sang d'un pemphigus végétant. MM. G. Petges et Bichelonne ont les premiers, en 1908, signalé la présence du pyocyanique dans les bulles et le sang d'un sujet atteint de pemphigus chronique vrai. Hazen, en 1910, a retrouvé ce germe en culture pure dans les bulles, le sang et l'urine d'un pemphigus foliacé.

Bacille d'Eberson. — Eberson, à la clinique Mayo, en 1919 a observé sept malades atteints de pemphigus chronique et il a cultivé constamment, dans le sang défibriné, par ensemencement en anaérobiose en présence d'un morceau de cervelle, un coccobacille Gram positif, ovoïde, analogue au streptobacille, immobile, qui ne liquéfie pas la gélatine. Douze épreuves de contrôle dans le cas de maladies diverses (dont cinq dermatites de Duhring) et dix épreuves sur des personnes saines ont toutes donné des résultats négatifs. Les cultures sont agglutinées par le sérum de malade. Le bacille est pathogène pour la souris et le lapin. Le filtrat de culture a une action toxique.

Richter en 1927 a obtenu les mêmes résultats dans cinq cas. Les résultats d'Eberson n'ont pas reçu à notre connaissance d'autre confirmation. Schalek a obtenu, dans un cas de pemphigus aigu septique, par la culture anaérobie du liquide des bulles et du sang suivant la technique d'Eberson un bacille à caractères différents. D'autres auteurs ont nié l'individualité du bacille d'Eberson. Sutton et Schamberg pensent que ce bacille peut n'être qu'une forme particulière de streptocoque. Dans deux cas Felke et Nagell ont cultivé dans le sang un diplocoque Gram positif analogue à celui d'Eberson, qui donne la déviation du complément et est pathogène pour le rat. Or, ce bacille se transformerait par passages en streptococcus viridans.

Streptocoque. — Il est incontestable que l'on peut observer des éruptions bulleuses au cours de septicémies à strepto-

coques. Hudelo, dans une communication à la Société française de dermatologie, en juin 1919, rapporte un cas d'éruption bulleuse parfaitement assimilable au pemphigus qui s'est déclarée à la suite d'une urétrotomie. Dans les bulles et le sang, il a cultivé le streptocoque. Mac Ewen cite un cas de pemphigus chronique avec hémoculture négative. A la suite de l'ouverture d'un abcès alvéolaire se produit une poussée aiguë. L'hémoculture devient positive pour le streptocoque et la mort survient. Khaletzkaia cite un cas de pemphigus lié à la flore saprophytique de la cavité buccale. Dans les bulles et le sang on rencontre le streptocoque. Nous-même, dans l'observation I qu'a bien voulu nous confier M. le Pr G. Petges, rapportons un cas de pemphigus chronique où deux hémocultures montrèrent la présence de streptocoque. M. le Pr Creyx cite un cas de pemphigus aigu, Artom un cas de pemphigus végétant survenus au cours d'une septicémie à streptocoque. Rappelons aussi les deux tentatives de transmission de la maladie du sujet malade au sujet sain, réalisées par la doctoresse Maximceva et par Protchazka, qui tendent à démontrer l'origine streptococcique du pemphigus. Signalons pour terminer que Protchazka constata l'existence dans le sang d'une toxine streptococcique dans le cas d'eczéma, érysipèle, érythème polymorphe, pemphigus. Il est donc permis de se demander si la présence de cette toxine n'est pas explicable par l'existence d'un foyer d'infection secondaire de l'organisme.

Bacille de Radaeli. — Radaeli a cultivé pour la première fois en 1906 un bacille qu'il prétend avoir retrouvé maintes fois depuis. C'est un bacille mobile, de 1,5 à 2 μ., à extrémités grosses et arrondies de manière à donner parfois l'impression d'un diplocoque, et pourvu de nombreux cils disposés autour du corps Il se cultive en milieu habituel à 36°-37°. Il est anaérobie facultatif. En présence de sang, il y a hémolyse intense. Il ne donne jamais formation de pigment ni d'indol. La culture dégage une odeur spéciale que l'auteur compare à de « la colle de menuisier brûlée ». Ce germe a une action pathogène pour le lapin, la souris, le chien et le macaque. L'ino-

culation ne donne jamais d'abcès local. Mais une dose relativement forte de culture virulente donne la mort en 24 ou 72 heures. Chez le macaque, l'auteur a obtenu une éruption disséminée d'éléments vésiculeux et bulbeux de la grandeur d'une lentille à un sou, avec contenu séro-purulent. La culture du liquide d'une bulle intacte a donné du staphylocoque. La culture de sang est restée stérile. Les filtrats de bouillon sont toxiques. L'épreuve de l'agglutination ou de la déviation du complément n'a donné que des résultats incertains. Copelli, le premier en 1913, a cultivé le bacille de Radaeli dans le sang circulant dans deux cas de pemphigus aigu grave; il l'a retrouvé dans la rate par ponction durant la vie dans un cas de pemphigus vulgaire, dans l'urine dans un autre pemphigus vulgaire, dans les végétations d'un pemphigus végétant. Par inoculation à l'animal il a obtenu : une éruption vésiculo-squameuse chez le lapin; une éruption bulleuse qui dure un mois chez le macaque. Copelli a aussi isolé en culture à peu près pure le bacille de Radaeli dans une lésion buccale pemphigoïde. L'inoculation du germe dans la cavité médullaire d'un os long, chez divers chiens, a déterminé une éruption bulleuse à type pemphigoïde diffuse à la peau, à la muqueuse buccale. Petragnani, Pasini, Buquicchio ont retrouvé le même germe dans le pemphigus vulgaire et végétant. Les recherches de Tommasi ont toujours été négatives durant la vie, mais positives quatorze fois sur dix-neuf nécropsies. Chinaglia l'a obtenu en cultures pures et a préparé un vaccin qui n'a d'ailleurs déterminé aucune réaction locale ou générale ni aucune modification dans l'évolution du pemphigus.

En 1924, Vallisnieri, ayant isolé du cadavre un microorganisme analogue à celui de Radaeli, croit que ce bacille de Radaeli n'est qu'une variété de proteus vulgaris, germe très répandu, et lui dénie toute valeur étiologique. A cela Radaeli objecte que son bacille est plus trapu et plus arrondi, qu'il fond la gelatine d'une manière différente, ne donne pas de réaction inflammatoire avec abcès au point d'inoculation, à la différence des proteus. Enfin, le sérum de lapin inoculé

avec son bacille, agglutine ce bacille à la dose de 1 p. 20.000 et le proteus à la dose de 1 p. 500 seulement.

Antoniazzi a cultivé sur le cadavre d'un sujet atteint d'érythrodermie exfoliative deux germes, un pyocyanique et un bacille de Radaeli et il pense que ce bacille n'est qu'un pyocyanique achromogène. Radaeli oppose à cette opinion des arguments d'ordre : *a*) morphologiques : cils nombreux sur son bacille, un seul cil polaire sur le pyocyanique; *b*) culturaux : le bacille de Radaeli n'a jamais de pouvoir chromogène; *c*) expérimentaux : il n'y a jamais d'abcès au point d'inoculation du bacille de Radaeli.

Enfin Caterina prétend que le bacille de Radaeli a toujours été isolé de sujets morts de pemphigus bulleux ou végétants avec large excoriation cutanée. Le fait qu'il a été retrouvé dans la rate et la moelle osseuse de sujets morts d'une autre maladie (miliaire tuberculeuse, typhoïde abdominale) montre d'ailleurs, dit cet auteur, son caractère ubiquitaire.

Bacille de Caterina. — Pour terminer l'étude des germes mis en cause dans le pemphigus, il nous reste à parler d'un germe nouveau, tout récemment décrit par Caterina (1932). Les recherches de cet auteur portent sur trois cas de pemphigus. Dans la moelle osseuse et la rate de ces malades, à l'autopsie, Caterina a isolé un bacille dont voici les caractères : bacille court (1 à 1,5 μ), très mobile, isolé ou en diplobacille, à cils bipolaires, Gram négatif. En bouillon on obtient d'abord un trouble uniforme puis un précipité. La culture a une réaction acide. Donne l'indol. Ne donne ni H^2S, ni pigments. Liquéfie la gelatine, fermente les sucres. Il se distingue nettement des germes déjà décrits : pyocyanique (professeur Petges) proteus vulgaris (Vallisnieri), bacille deRadaeli. Il se sépare de ce dernier en particulier par la production d'indol et l'acidification des milieux de culture.

Chez les animaux inoculés, l'auteur a obtenu une cachexie avec alopecie et desquamation furfuracée de la peau. Le sérum de ces animaux montre un haut pouvoir immunisant

vis-à-vis de ces races microbiennes et une nette déviation du complément. Le sérum sanguin appartenant soit aux sujets chez lesquels le germe fut décelé après la mort, soit à des sujets encore vivants au moment de l'expérience, agglutina le germe à la dilution de 1 p. 50 à 1 p. 90.000. Des recherches de contrôle furent faites avec le sérum de malades atteints de dermatoses variées, dont deux dermatites de Duhring. L'auteur observa une agglutination de 1 p. 50 à 1 p. 100 et une déviation nette du complément dans ces deux cas de dermatite seulement. Dans les autres cas, le séro-diagnostic fut négatif. N'ayant pu cultiver le germe pendant la vie, l'auteur inocula le sang total citraté de pemphigus au lapin et à la souris. Il constata dans les deux cas : un haut pouvoir immunisant du sang envers son bacille et une nette déviation du complément; des altérations histologiques des viscères analogues à celles que l'on rencontre dans le pemphigus.

De l'exposé qui précède nous pouvons conclure qu'aucun germe décrit ne s'impose de façon définitive et ne peut être considéré comme l'agent spécifique du pemphigus vrai. Toutefois le pyocyanique, le streptocoque, le bacille de Radaeli et le bacille d'Eberson ont été les plus fréquemment retrouvés.

CHAPITRE V

Nous venons d'exposer rapidement les diverses théories émises pour expliquer l'étiologie du pemphigus. Un fait nous a frappé au cours de cette étude : la diversité, parfois l'opposition franche des résultats obtenus par divers expérimentateurs également dignes de foi, utilisant la même technique, ou par les mêmes expérimentateurs au cours de deux séries d'expériences. Nous savons certes, combien les recherches expérimentales sont sujettes à l'erreur, combien de confirmations sont nécessaires pour juger qu'un résultat est définitivement acquis. Mais ne pouvant logiquement, accepter ceci et rejeter cela, au hasard, nous admettrons comme exactes ces opinions divergentes.

D'autre part, nous ne perdons pas de vue que des éruptions bulleuses pouvant revêtir le type du pemphigus vrai, peuvent être réalisées par des causes très diverses : toxiques (intoxication par les iodures, bromures, antipyrine), probablement autotoxiques (herpès gestationis) ou endocriniennes (hydroa puerorum). En conséquence, il nous semble possible d'admettre que parmi les nombreuses manifestations cliniques que le défaut de connaissances étiologiques précises nous porte à grouper sous le nom de pemphigus chronique vrai, nous réunissons encore des affections de natures très diverses, hétérotoxiques, autotoxiques ou endocriniennes. Ceci pourrait expliquer la concordance troublante qui lie parfois l'éclosion du pemphigus à la grossesse ou à des troubles endocriniens, ou sa guérison dans quelques cas par opothérapie ou rœntgencastration.

Nous pensons cependant, en raison des constatations cliniques et anatomo-pathologiques que la grande majorité des

cas de pemphigus chronique vrai reconnaît une origine toxi-infectieuse. Or, Darier a dit qu'il n'existe pas deux cas de pemphigus chronique vrai exactement superposables. De plus, parmi les multiples germes décrits dans le pemphigus, aucun d'eux ne s'impose de façon certaine, par sa constance ou ses propriétés pathogènes. Il est donc probable que l'affection peut être provoquée par des agents infectieux divers, parmi lesquels le pyocyanique, le streptocoque.

L'importance d'un foyer d'infection nous semble une notion digne d'être retenue. On a cité des cas de pemphigus apparaissant à la suite d'une piqûre, d'une plaie : pemphigus à streptocoque après urétrotomie (Hudelo); pemphigus après ouverture d'un abcès alvéolaire (Mac Ewen); pemphigus lié à la flore saprophytique de la cavité buccale (Khaletzkaia). Leczcynski a signalé l'existence et l'importance d'un accident initial. Cet accident serait suivi d'une période d'incubation de durée variable (3 à 10 mois). A l'appui de cette opinion, nous pouvons citer les observations de Bockolt (deux cas de pemphigus foliacé survenus 3 et 12 mois après une blessure) et de Bonhstedt (pemphigus apparus à la suite d'un traumatisme accidentel ou opératoire après un laps de temps de 6 semaines à 10 ans) encore que l'on soit en droit d'accepter avec quelque réserve l'hypothèse d'un lien entre deux manifestations si éloignées dans le temps.

Le pemphigus pourrait donc être réalisé par des agents infectieux divers dans certaines conditions. Ces conditions particulières sont encore un point très obscur de la pathogénie de l'affection bulleuse. Elles peuvent tenir au microbe ou au terrain. Le microbe nécessite peut-être un état de virulence particulier ou un dermotropisme qu'il ne possède pas en général.

Le terrain joue sans doute un rôle important. Il possède d'abord, croyons-nous, une sensibilité particulière qui le porte à réagir violemment au microbe causal, réaction banale se traduisant par la formation de placards érythémateux, infiltrés. L'évolution par poussées successives nous porte à croire

que cette propriété des téguments n'existe que par périodes, à la manière d'une réaction de sensibilisation. Pour que l'éruption prenne le caractère bulleux, pour que l'œdème diffus se collecte en bulles, la peau doit posséder une autre propriété, cette fragilité dénommée acantolyse par Praunitz. Cette fragilité existe, en effet, dans le pemphigus. Eitner et Schrameck ont montré que la peau, dans le pemphigus réagissait à des excitations (chaleur ou excitants divers) plus faibles que la peau saine, par la production de bulles. Certa ns auteurs ont pensé que cette fragilité préexistait de longue date à l'affection. Nous ne partageons pas cette opinion pour deux raisons :

1. L'épidermolyse bulleuse héréditaire (maladie qui réalise idéalement cette fragilité cutanée) ne se complique jamais de pemphigus vrai grave, du moins nous n'en connaissons pas de cas signalés.

2. Le signe de Nikolsky qui traduit cette fragilité tégumentaire disparaît pendant les rémissions qui séparent les poussées bulleuses, comme nous l'avons noté dans les observations I et II. N'étant pas constant au cours du pemphigus, il est peu probable qu'il préexiste à la maladie.

Ces éclipses du signe de Nikolsky montrent que la fragilité de l'épiderme évolue aussi par éclipses, en restant étroitement liée à l'éclosion des poussées bulleuses qu'elle conditionne. Ces apparitions et disparitions successives de la fragilité épidermique pourraient relever de causes variées ; auto-intoxications (ceci expliquant les exacerbations des poussées bulleuses aux différentes phases de l'état puerpéral (notées par Balbi et Scolari) ou hétéro-intoxications (provocations des poussées bulleuses par l'iodure de potassium, ou le véronal dans un cas de dermatite herpétiforme signalé par Hartzell).

Etudiant les phénomènes de sensibilisation dans les affections cutanées, Spillmann écrit : « Le déséquilibre humoral qui provoque la prédisposition cutanée peut être provoqué par un déséquilibre neuro-végétatif ou un dysfonctionnement endocrinien ». Si donc nous admettons l'existence à l'origine du pemphigus de deux propriétés distinctes des téguments ;

une susceptibilité particulière acquise à la manière d'une réaction de sensibilisation et une fragilité liée à des causes diverses, nous expliquons :

Le rôle des altérations endocrines ou neuro-végétatives que l'on trouve souvent à l'origine du pemphigus.

Les résultats obtenus dans quelques cas par l'opothérapie ou l'irradiation des chaînes ganglionnaires (en modifiant le terrain on a enrayé la maladie).

Les bons effets de l'autohémothérapie, méthode de désensibilisation.

L'apparition des bulles en peau saine ou sur des placards érythémateux suivant que la fragilité existe au moment où la peau réagit, ou apparaît seulement après.

L'évolution de la maladie par poussées successives.

Enfin les faits de passage du pemphigus à la dermatite herpétiforme (par perte de tout ou partie de cette fragilité cutanée) et le retour au pemphigus.

L'intervention de phénomènes de sensibilisation dans la pathogénie du pemphigus, trouve d'ailleurs une confirmation dans les tout récents travaux d'Oscar Levi, sur les dermatoses allergiques. L'auteur note en particulier que :

1° La formule leucocytaire révèle une augmentation de la proportion des éosinophiles allant jusqu'à 8 %.

2° L'apparition d'une réactivité allergique de la part de la peau peut être déterminée chez un individu en coïncidence avec des troubles physiologiques (menstruation).

3° Les épreuves pharmaco-dynamiques auraient démontré des dystonies variées du système nerveux végétatif, dans tous es cas d'hypersensibilisation à des substances variées.

CONCLUSIONS

I. L'origine du pemphigus est encore obscure.

II. La clinique et les données anatomo-pathologiques incitent à penser à une origine toxi-infectieuse.

III. La rétention chlorurée ou azotée, les lésions du système nerveux et des glandes endocrines, inconstantes et contradictoires, semblent être la conséquence et non la cause du pemphigus. Cependant, un déséquilibre endocrinien ou neuro-végétatif peut, en agissant sur le terrain, favoriser l'éclosion de la maladie.

IV. Nous pensons qu'à l'origine du pemphigus chronique vrai et de certains cas tout au moins de pemphigus foliacé, végétant ou de dermatite herpétiforme de Duhring, existe une communauté étiologique.

V. Par contre, il est possible que l'on réunisse encore à tort, sous le nom de pemphigus chronique vrai, quelques cas d'éruption bulleuse dont la nature hétérotoxique, autotoxique ou endocrinienne, échappe au clinicien.

VI. Dans la genèse du pemphigus, il faut considérer deux facteurs :

a) Le microbe : plusieurs microbes peuvent être en cause (pyocyanique, streptocoque) agissant peut-être dans un état spécial de virulence.

b) Le terrain : il doit posséder deux propriétés :

— une sensibilité vis-à-vis du microbe qui le porte à réagir à son action par des manifestations cutanées ;

— une fragilité épidermique spéciale qui imprime à cette réaction le caractère bulleux.

Ces deux propriétés sont acquises.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
G. PEIGES

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 28 novembre 1934.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Abréviations : p : page — t. : tome — vol. : volume.

Adamson : *Brit. journ. of derm.*, déc. 1910, p. 831. — **Alderich** et **Mac Clure** : *Journ. amér. méd. ass.*, t. LXXXI, 1923, p. 293 (cité par Sabrazès). — **Ambroglio** : « Epreuve phytopharmaceutique dans le pemphigus» : *Giorn. it. di derm.*, vol LXXIII, fév. 1932, p. 105. — « Eruption bulleuse provoquée par les substances hétérogénes », *idem*, p. 108. — **Amuno** (cité par Sabrazès). — **Antoniazzi** : *Riforma medica*, 1929, nº 12 (cité par Radaeli F., 1932). — **Artom** : « Pemphigus végétant au cours d'une septicémie à streptocoque », *Giorn. it. di derm.*, octobre 1928, p. 1382.

Balbi : « Pemphigus et glandes endocrines », *Arch. it. di derm.*, vol. 4, nov. 1930, p. 103. — « Formation des bulles par substances chimiques », *Giorn. it. di derm.* ,vol. 73, févr. 1932, p. 245. — **Baumm** : « Echanges chlorurés sodiques dans le pemphigus »; *Arch. für Derm.*, t. C, p. 105. — **Bayet** : « Pemphigus végétant »; *Bull. de la soc. belge de derm.*, 1907-08, nº 1, p. 7. — **Bazin** : *Lecons théoriques et cliniques sur les affections cutanées de nature arthritique*, Paris, 1860. — **Bernhart** : « A propos de la nature du pemphigus », analyse : *An. de derm.* 1933 p. 93. — « Etiologie du pemphigus et de la dermatite de Duhring » *Acta derm. vénér.*, vol. 14, juillet 1933, p. 175. — **Bernucci** : « Un cas de pemphigus vulgaire évoluant vers la pyodermite de Hallopeau »; *Giorn. it. di derm.* vol. 68, fasc. 5, oct. 1927, p. 1408. — **Bertaccini** : « Altérations endocrines et nerveuses dans l'étiologie du pemphigus », *Arch. it. di derm.* vol. 3, avril 1928, p. 289. — « Pemphigus et appareil neuro-endocrinien» *Giorn. it. di derm.*, vol. 73, févr. 1932, p. 79. — **Beyer** : « Sur deux cas de pneumonie compliquée de pemphigus », *Berl. Klin. Woch.*, nº 47, 1909, p. 2100. — **Brocq** : *Pratique dermatologique* (t. I et III). — **Bohnstedt** : « Pemphigus et traumatisme », *Derm. Woch.*, t. XCIV, janv. 1932, p. 89.— **Bockolt** : « Pemphigus foliacé et traumatisme », analyse *Ann. de derm.*, 1924, p. 380. — **Bruck** : « Recherches biologiques sur le pemphigus vulgaire »; *Arch. fur Derm*, t. XCIII, décembre 1908, p. 371. — **Bruhns** : *Zentrab für Haut.*, t. XIII, p. 129 (cité par Balbi, 1930). — **Buquicchio** : *Giorn. it. di derm.* 1924, p. 789 (cité par F. Radaeli, 1932).

Calcaro : *Giorn. it. di derm.*, 1922, p. 137 (cité par Balbi 1930). — **Carrera** : *Zentrab fur Haut*, vol. 8, p. 31 (cité par Radaeli 1932). – **Cassaet** et **Micheleau** : « Deux cas de pemphigus traités par la dechloru-

ration »; *Arch. génér. de méd.*, janv. 1906, p. 129. — **Caterina** : « Etiopathogénie du pemphigus chronique », *Giorn. it. di derm.*, vol. 73, févr. 32, p. 187. — **Chiale** : « Pemphigus et glandes endocrines », *Giorn. it. di derm.*, vol. 72, déc. 31, p. 1405. — « Recherches histopathologiques sur les glandes endocrines »; *Giorn. it. di derm.*, vol. 73, févr. 32, p. 117. — **Chinaglia** : *Pathologica*, 1929, p. 456 (cité par F. Radaeli 1932). — **Coppelli** : « Recherches bactério. sur le pemphigus »; *Derm. Woch.*, août 1913, vol. 57, p. 997. — « Etiologie du pemphigus ». *Il derm* vol. I. nº 1. — **Covey** : « Pemphigus vulgaire »; *Arch. of. derm.*, mars 1924, p. 305. — **Cranston Low** : « Un nouveau cas de pemphigus foliacé »; *Brit. journ. of cut. dis.*, janv. 1911, p. 1. — **Creyx** : « Pemphigus aigu, manifestation terminale d'une septicémie à streptocoque », *Bull. et mémoires de la soc. méd. des hôp.*, 3e série, 45e année, janv. 1929, p. 106.

Danhart : *Arch. für Derm.*, 1888, p. 272 (cité par F. Radaeli 1932). — **Darier** : *Précis de Dermatologie*, 1928. — **De Michele** : *Giorn. it. di derm.* 1891 (cité par F. Radaeli 1932). — **Demme** (cité par Petges 1908). — **Dubarry** : *Sédimentation des hématies en clinique*, thèse Bordeaux, 1934. — **Du Castel** : « Un cas de dermatite polymorphe douloureuse et de basedowisme associé », *Soc. de derm.*, 2 mai 1912. — **Du Mesnil de Rochemont** : *Arch. für Derm.*, t. XXX, p. 163 (cité par Balbi, 1930).

Eberson : « Etiologie du pemphigus », *Arch. of derm.*, août 1923, p. 204. — **Eitner** et **Schramek** : « Contribution à l'étude des pemphigus »; *Wiener klin. Woch.*, 11 févr. 1909, p. 108. — **Eliascheff** : « Contribution à l'étude de la dermatite herpétiforme »; *Acta derm. vénér.*, vol. 4, fasc. 2. — *La sang*, nº 1, Paris, 1928, p. 1. — **Engelhardt** : « Présence de spores dans une affection à type pemphigus »; *Derm. Woch.*, t. LXXXV, nº 39, sept. 27, p. 1337. — **Eustis** : *Amér. méd. Ass.*; 16 avr. 1904.

Felke et **Nagell** : « Etiologie du pemphigus vulgaire », *Munch. méd. Woch*, t. LXXIII, déc. 26, p. 2067. — **Fischer** : « Formation de phlycènes dans les maladies nerveuses organiques »; *Arch. für Derm.*, t. CXLVI, 1923, p. 8. — **Fonrobert** : « Pemphigus et métabolisme du chlorure de sodium »; *Arch. für Derm.*, vol. 159, 1930, p. 343. — **Fontana** : « Glandes sexuelles et pemphigus végétant », *Il Derm.*, an V, févr. 1930, p. 92. — *Minerva medica*, 1922 (cité par Balbi, 1930).

Ghighi : « Sur un cas de pemphigus végétant », *Arch. it. di derm.*, vol. 4, juin 29, p. 397.— **Gilibert** (cité par Grousset). — **Graces** : « Effets du sérum de pemphigus sur la formule leucocytaire du lapin »; *Arch. of derm.*, vol. 29, nº 6, janv. 1934. — **Grousset** : *Etiologie du pemphigus vulgaire*, thèse de Bordeaux, 1913.

Hartzell : « Dermatoses d'origine toxique : dermatite herpètiforme, pemphigus »; *Journ. of cut. dis.*, août 1912, p. 119. — « Pemphigus végétant, étude des éléments cellulaires »; *J. of. cut. dis.*, mars 1910, p. 111. — « Un cas de dermatite herpétiforme »; *Brit. Journ. of derm.* août 1912, p. 311. — **Hazen** : « Pemphigus foliacé »; *Journ. of cut. dis.*, mars 1910, p. 118. — **Herxheimer** : *Zentrab. für Haut*, vol. 20, p. 541 ; vol. 19, p. 201; vol. 28, p. 514; vol. 33, p. 535 (cité par Radaeli). — **Hudelo** : *Soc. de derm.* ,juin 1919. — **Hudelo** et **Montlaur** : « Pemphigus successif à kystes épidermiques avec syndrome endocrinien »; *Soc. de derm.* 1919, p. 335. — **Jadassohn** : *Zentrab. für Haut.*, vol. 11, p. 282; vol. 19, p. 357; vol. 27, p. 471 (cité par F. Radaeli, 1932). — **Jeannescu** et **Welsh** (cité par Balbi) 1930.

Kaletzkaia : « Spirochetes et pemphigus végétant », *Rousski Vestn. Derm.* (analyse : *An. de derm.*, 1927, p. 663). — « Pemphigus lié à la flore saprophytique de la cavité buccale », *Rouss. Vestn. Derm.*, fév. 1928, t. VI, p. 148 (analyse : *An. de derm.*, 1928, p. 543). — **Kalz** : « Transformation d'un pemphigus septique en pemphigus vulgaire », *Arch. für.*, vol. 166, fasc. 3, 1932, p. 537. — **Kartamischeff** : *Zentrab. für Haut*, t. XII, p. 453, t. XVI, p. 557 (cité par F. Radaeli, 1932). — « Diagnostic précoce du pemphigus », *Arch. für Derm.*, t. CXLVI, 1924, p. 229. — « Contribution à l'étude du pemphigus », *Rousski Vestn. Derm.*, t. VIII, n° 9, nov. 30, p. 691 (analyse : *An. de derm.*, 1930, p. 412). — **Kreibich** : (cité par Fischer).

Leigheb : « Recherches de bio et physicochimie dans le pemphigus », *Giorn. it. di derm.*, vol. 73, févr. 1932, p. 83. — **Lenartowicz** : *Zentrab. für Haut*, vol. 23, p. 628 (cité par F. Radaeli, 1932). — « Sur le stadie initial du pemphigus », *Derm. Woch*, t. XCI, n° 30, juillet 30, p. 1083. — **Lévi** : « Observations sur quelques cas de dermatoses allergiques », *Il derm.*, 7e année, janv. 1932, p. 291. — **Lipschütz** : « Parasitologie du pemphigus vulgaire », *Wiencr klin. Woch.*, t. XL, p. 194, févr. 1927. — **Longo** et **Speciale** : « Etiologie du pemphigus chronique », *Giorn. it. di derm.*, p. 573, 1913. — **Louste** et **Cailliau** : « Etude de réseau tropho mélanique dans quatre cas d'affections bulleuses », *Congrès français de médecine*, 18e Session, juillet 1925 (cité par Sabrazès).

Mac Ewen : « Bactériologie d'un cas de pemphigus chronique », *Arch. of derm., vol.* 17, n° 1, janv. 1928, p. 98. — **Macht** et **Pels** : « Examen phytopharmacologique du sang dans le pemphigus », *Arch. of derm.* vol. 19, avril 1929, p. 640. — **Moderna** : *La riforma medica*, 1931, n° 26. — **Masson** (cité par Sabrazès). — **Maximceva** : *Zentrab. für. Haut.*, vol. 22, p. 355 (cité par F. Radaeli, 1932). — **Melchiorri** : *Gazzetta ospedali*, 1928, p. 1343 (cité par F. Radaeli, 1932). — **Mierzecki** : « Pemphigus chronique et ses variétés », *Arch. für. Derm.* vol. 172, 1930, p. 115. — **Milian** et **Solente** : *Soc. de derm.*, juin 1924, (cité par Sabrazès).

Œttinger : « Maladie pyocyanique : un cas chez l'homme », *Semaine médicale*, 22 octobre 1890, p. 385 (cité par Petges, 1908). — **Ollendorf** et **Bushcke** : *Derm. Woch*, t. LXXXI, p. 1591 (cité par F. Radaeli).

Pasini : *Giorn. it. di derm.*, 1911, fasc. 5 (F. Radaeli, 1932). — **Pautrier** : « Pemphigus subaigu à bulles extensives, inoculation positive à la cornée du lapin », *Soc. fr. de derm.*, 8 mars 1925, p. 77. — **Pautrier** et **Lanzemberg** : « Forme de passage entre la dermatite polymorphe, l'herpès gestationis et le pemphigus végétant », *Soc. fr. de derm.*, nov. 1926, p. 747. — **Pekhour** : « Pemphigus foliacé et lésions endocrines », *Rous. Vest. Derm.*, n° 7, juill. 24 (anal. : *An. de derm.*, 1927, p. 806). — **Pernet** : « Bacille pyocyanique et pemphigus végétant » 72e *Réunion de la Brit. med. ass.*, octobre 1904, p. 992 (cité par Petges). — **Petges** (G.) : « Pemphigus grave et cancer », *Bull. soc. fr. de derm.*, déc. 1923, p. 504. — **Petges** (G.), et **Bichelonne** : « Pemphigus chronique vrai et septicémie à bacille pyocyanique », *Ann. de derm.*, 1908, p. 417. — **Petges** (G.), **Petges** (A.) et **Dubarry** : « Un cas de pemphigus foliacé à marche rapide avec état infectieux et état septicémique probable », *Ann. de Derm.* juin 1934, p. 559. — **Petragnagi** : « Un cas de pemphigus chronique vulgaire », *Il derm.*, 7eannnée mars, 1932, p. 113. — **Philipson** et **Filetti** : *Giorn. It. di derm.*, 1896 (cité par Balbi, 1930). — **Pirila** : *Urologie and cut. review*, 1916, n° 4, p. 198 (Balbi, 1930). — **Protchazka** : *Zentrab. für Haut*, vol. 29, p. 65 (cité par F. Radaeli, 1932). — « Pemphigus blastomyceticus; » *Derm. Woch.*, vol. 87, nov. 1928, p. 1759.

Radaeli (F.) : « Recherches bactériologiques sur le pemphigus », *Lo sperimentale*, 1909, fasc. 3. — « Etiologie du pemphigus chronique », *Giorn. it. di derm.*, nov. 1917, p. 332. — « Discours d'ouverture au Congrès italien de dermatologie de 1931 », *Giorn. it. di derm.*, févr. 32 vol. 73, p. 37. — **Radaeli** (G.) : « Contribution à l'étude du pemphigus végétant », *Giorn. it. di derm.*, vol. 74, fasc. 3, juin 33, p. 583 et fasc. 4 août 33, p. 911. — **Richter** : « Recherches bactériologiques chez l'enfant », *Munch. med. Woch*, 1927, n° 5. — **Rielh** jun. : « Recherches sur le système nerveux dans le pemphigus vulgaire et végétant », *Derm. Woch.*, t. LXXXIX, n° 37, sept. 1929, p. 1327. — **Rosenthal** : « La retention des chlorures dans le pemphigus », *Klinitcheskaia medizina*, n° 1, janv. 1928, p. 53 (analyse : *An. de derm.*, 1928, p. 437).

Sabella : *Clinica Dermos Roma* (cité par Radaeli, 1932). — **Sabrazès** et **Torlais** : *Le pemphigus*, Doin, 1929. — **Schalek** : *Arch. of derm.*, vol. 11, n° 2, 1925 (cité par Radaeli, 1932). — **Schramberg** : même bibliographie. — **Schreiner** : *Derm. Woch.* t. LXXXI, oct. 1925, p. 1559 (cité pat Balbi, 1930). — **Scolari** : « Glandes germinales et pemphigus », *Giorn. it. di derm.*, déc. 29, p. 1507. — **Scommazzoni** : « Métabolisme du chlore dans les affections bulleuses », *Giorn. it. di derm.*, déc. 1929, p. 1417. — « La concentration hydrogénique de la surface cutanée dans le pemphigus », *Giorn. it. di derm.*, vol. 73, févr. 1932,

p. 234. — **Spillmann** et **Michon** : « A propos d'un cas de pemphigus subaigu malin », *Paris Médical*, 21 mars 1925, p. 51. — **Stanziale** : *An. de derm.* ,juin 1904 (cité par Radaeli, 1932). — **Sternberg** : *Derm. Woch.*, vol. 57, p. 991 (cité par Radaeli, 1932). — **Stumphe** : « Anomalies d'élimination du chlorure de sodium dans le pemphigus », *Arch. für Derm.*, 1911, t. CVIII, p. 467. — **Sutton** : *Arch. of derm.*, vol. 11, n° 2, 1925 (cité par Radaeli, 1932).

Tommasi : « Etiologie du pemphigus », *Giorn. it. di derm.*, 29 juin 1918, p. 146. — **Truffi** : « Recherches bactériologiques sur un cas de pemphigus », *Giorn. it. di derm.*, vol. 73, févr. 32, p. 202.

Urbach et Reiss : « Contribution à l'étude toxi-infectieuse du pemphigus vulgaire », *Arch. für. Derm.*, vol. 161, fasc. 3, 1931, p. 713. — **Urbach** et **Uiferall** : « Critique des altérations nerveuses dans le pemphigus », *Derm. Woch.*, t. LXXXIX, août 1929, p. 1127.

Vallisnieri : « Bactériologie dans le pemphigus chronique », 17e Réunion de la Société italienne de dermatologie, 1920, p. 590. — **Waelsh** : *Arch. für.*, t. L (cité par Radaeli, 1932). — **Weill** et **Dufour** : « Pemphigus infectieux d'origine staphylococcique », *Lyon Médical*, 5 mai 1912, p. 990. — **Winfield** : « Relation d'un cas de pemphigus végétant », *Journ. of cut. dis.*, janv. et févr. 1907, p. 1.

Bordeaux. — Imprimerie Bière, 18, rue du Peugue. — 1934.